

IJPC

Italian Journal of Primary Care

POSITION PAPER
LA RESPONSABILITÀ MEDICA
NELLA PRESCRIZIONE TERAPEUTICA
NELL'ERA DEI FARMACI A BREVETTO SCADUTO
E DEI FARMACI EQUIVALENTI

Topics:

Definizione di farmaco equivalente

Il Dossier di Registrazione di un farmaco

Concetto di bioequivalenza e studi dimostrativi

Bioequivalenza ed equivalenza terapeutica

Il fenomeno del biocreep

Sostituibilità dei medicinali

Responsabilità professionale e regole di buona pratica medica nella prescrizione terapeutica



IJPC – Italian Journal of Primary Care

Registrazione presso il Tribunale di Foggia n. 13/08 del 7/6/2008

ISSN 2035-7443

Organo Ufficiale della

SIICP – Società Italiana Interdisciplinare per le Cure Primarie

www.siicp.it

Direttore Responsabile

Daniele Amoruso

daniele.amoruso@siicp.it

Redazione

Vincenzo Contursi

SIICP – Società Italiana Interdisciplinare per le Cure Primarie

tel +39 080 5061372

fax +39 080 5621010

enzo.contursi@siicp.it

Segreteria e Coordinamento editoriale

Irma Scarafino

SIICP – Società Italiana Interdisciplinare per le Cure Primarie

tel +39 080 5061372

fax +39 080 5621010

segreteria@siicp.it / irma.scarafino@siicp.it

Editorial Office

Communication Laboratory s.r.l.

70016 Zona Commerciale Parchitello, 10

tel +39 080 5061372

fax +39 080 5621010

infocommunicationlaboratory.it

Marketing & Advertising

Communication Laboratory s.r.l.

70132 Bari – Strada Bari-Modugno-Toritto 65

tel +39 080 5053856

fax +39 080 5053814

info@communicationlaboratory.it

Abbonamenti

Spedizione in abbonamento postale - D.L. 353/2003

(conv. In L. 27/02/2004 n. 46) art. 1, comma 1, DCB S1/FG

info@siicp.it

Le richieste di inserzioni pubblicitarie dovranno essere indirizzate ad Edicare Publishing Srl. Benché si presuma che le inserzioni pubblicitarie rispondano ai basilari principi di etica medica, la loro pubblicazione non implica responsabilità da parte del publisher per quanto concerne il contenuto delle stesse. Tutti gli articoli pubblicati su "IJPC - Italian Journal of Primary Care" sono redatti sotto la responsabilità degli autori. La pubblicazione o la ristampa degli articoli deve essere autorizzata per iscritto dall'editore. Ai sensi degli artt. 11 e 13 del D.Lgs. 196/03, i dati di tutti i lettori saranno trattati sia manualmente, sia con strumenti informatici e saranno utilizzati per l'invio di questa ed altre pubblicazioni. Il titolare del trattamento dei dati è Edicare Publishing Srl al quale il lettore si potrà rivolgere per chiedere l'aggiornamento, l'integrazione, la cancellazione ed ogni altra operazione di cui all'art. 7 D.Lgs. 196/03.

The Italian Journal of Primary Care - IJPC is a four-monthly journal conceived and produced by professionals on Family Medicine and Primary Care in collaboration with colleagues working in Hospitals or Universities.

IJPC is an independent "peer reviewed" scientific journal, dedicated to clinical research, scientific updating and continuing medical education oriented to the Family Medicine and all professionals working in Primary Care.

IJPC publishes original research, epidemiological and survey studies, professional analysis, reviews, clinical cases, guidelines editorials, position papers, book reviews, theory development and policy.

Author's Guide is available on the journal's website www.siicp.it.

Vol 7, No 2, 2017 - Finito di stampare nel novembre 2017

Editor in Chief
Giuseppe Maso

Executive Editor
Vincenzo Contursi

Scientific Editors
Antonio Infantino
Augusto Zaninelli

EDITORIAL BOARD

Associate Editors

Francesco Bogliolo Savona
Francesco Carelli Milano
Franco Carnesalli Milano
Giovanni Colucci Martina Franca
Alfredo Cuffari Roma
Giovanni Battista D'Errico Foggia
Giovanni Di Giacinto Urbino

Paolo Evangelista L'Aquila
Mauro Martini Milano
Antonio Moschetta Bari
Antonio Nicolucci Chieti
Ciro Niro Foggia
Luciano Orsini Chieti
Antonio Cione Avellino

Antonio Pugliese Taranto
Diego Sabbì Alessandria
Alfonso Sauro Caserta
Irma Scarafino Bari
Roberto Stella Varese
Filippo Zizzo Milano

Clinical Advisors

Allergology - Immunology
Gennaro D'Amato Napoli

Cardiology
Matteo Di Biase Foggia

Cardiovascular Surgery
Giuseppe Di Eusanio Teramo

Clinical Biochemistry
Mario Plebani Padova

Dietetics and Clinical Nutrition
Giovanni De Pergola Bari

Endocrinology
Francesco Giorgino Bari

Gastroenterology
Massimo Campieri Bologna

Gender Medicine
Anna Maria Moretti Bari

Gender Pharmacology
Flavia Franconi Sassari

Geriatrics
Mauro Zamboni Verona

Hematology
Marco Cattaneo Milano

Infectious Diseases
Elio Castagnola Genova

Internal Medicine
Enzo Manzato Padova

Medical Ethics
Mariano Cingolani Macerata

Medical Psychology
Antonello Bellomo Foggia

Nefrology
Loreto Gesualdo Foggia

Neurology
Paolo Livrea Bari

Oncology
Domenica Lo Russo Milano

Orthopedics
Michele D'Arienzo Palermo

Pathology
Eugenio Maiorano Bari

Pediatrics
Alfred Tenore Udine

Pharmacology
Luigia Trabace Foggia

Pneumology
Leonardo M. Fabbri Modena

Psychiatry
Marcello Nardini Bari

Urology
Giario Conti Como

International Scientific Board

Peter J. Barnes UK
Jean Bousquet France
Daniela Cota France
Beverly Cox UK
Mark Davis UK
Jan De Maeseneer Belgium
Monica Fletcher UK
Kathryn Griffith UK
John Haughney UK
Thomas Hausen Germany

Rob Horne UK
Alan Kaplan Canada
Mark L. Levy UK
Christos Lionis Greece
Anders Ostrem Norway
Susanna Palkonen Belgium
Sarath Paranavitane SriLanka
Mahendra Patel UK
Hilary Pinnock UK
David Price UK

Jim Reid New Zeland
Miguel Roman Rodriguez Spain
Danica Rotar Slovenia
Dermot Ryan UK
Seneth Samaranayake SriLanka
Bart Thoonen Netherlands
Ron Tomlins Australia
Sian Williams UK
Barbara Yawn USA
M. Osman Yusuf Pakistan

National Scientific Board

Maria Grazia Albano Foggia
Francesco Bartolomucci Bari
Claudio Borghi Bologna
Francesco Bovenzi Lucca
Marco Cambielli Tradate
Franco Carnesalli Milano
Marco Ciccone Bari
Lorenzo Corbetta Firenze
Maurizio Congedo Lecce
Antonio Di Malta Cremona
Giuseppe Di Pasquale Bologna
Simona Donegani Milano
Rosa Donnalola Bari
Claudio Ferri L'Aquila

Vittorio Fineschi Foggia
Maria Pia Foschino Barbaro Foggia
Gianfranco Gensini Firenze
Biagio Giordano Brindisi
Dario La Fauci Milano
Matteo Landriscina Foggia
Maurizio Mancuso Como
Alberto Marsilio Venezia
Massimo Martelloni Lucca
Mauro Martini Milano
Nicola Marzano Bari
Pierluigi Paggiaro Pisa
Gianfranco Parati Milano
Gianni Passalacqua Genova
Alberto Pilotto Vicenza

Antonio Pugliese Taranto
Paolo Rossi Terni
Vincenzo Rucco Udine
Diego Sabbì Alessandria
Luigi Santoiemma Bari
Senia Seno Imperia
Gianfranco Sinagra Trieste
Giovanni Strippoli Chieti
Michele Tondo Lecce
Anastasio Tricarico Napoli
Gino Antonio Vena Bari
Vito Vulpis Bari
Filippo Zizzo Monza
Carmela Zotta Milano

NORME PER GLI AUTORI

INTRODUZIONE

I manoscritti devono essere indirizzati all'attenzione del Dr. Giuseppe Maso, Editor in Chief, e sottoposti esclusivamente per e-mail ai seguenti indirizzi di posta elettronica: segreteria@ijpc.it e giuseppe.maso@ijpc.it.

ISTRUZIONI GENERALI

1. I manoscritti devono essere accompagnati da una lettera indirizzata all'Editor in Chief, che deve contenere i seguenti dati:

- l'indicazione della Sezione per la quale il manoscritto è sottoposto;
- la dichiarazione che il contenuto del manoscritto è originale, non è stato pubblicato e non è oggetto di valutazione presso altre riviste, eccetto che come abstract;
- l'attestazione che il manoscritto è stato letto ed approvato da tutti gli autori;

2. In allegato al manoscritto dovranno essere inviati:

a) dichiarazione di cessione dei diritti alla Casa Editrice in caso di pubblicazione dello stesso, in nome e per conto di tutti gli autori, con firma autografa del primo, [es.: I sottoscritti autori (...), qualora l'articolo in oggetto intitolato (...) venga pubblicato, trasferiscono i diritti d'autore alla Casa Editrice "Edicare Publishing srl"], ed il consenso al trattamento dei dati personali per gli scopi connessi alla pubblicazione dell'articolo;

b) nel solo caso di articoli di ricerca che abbiano previsto la sperimentazione su animali: dichiarazione di conformità, in nome e per conto di tutti gli autori, con firma autografa del primo, con le disposizioni della "Dichiarazione di Helsinki";

c) nel solo caso di articoli di ricerca di "studi clinici controllati" (se pertinente): dichiarazione di approvazione da parte del Comitato Etico della Istituzione di pertinenza, in nome e per conto di tutti gli autori, con firma autografa del primo;

3. Il manoscritto deve essere redatto con un "editor di testo" e salvato in formato ".doc", a spaziatura doppia e margini di 2 cm su ogni lato. Non è consentito l'utilizzo di formato ".pdf";

4. Il manoscritto deve essere redatto in pagine differenti nel seguente ordine:

- titolo (in italiano e in inglese), autori e rispettive affiliazioni, l'autore cui va inviata la corrispondenza con indirizzo postale elettronico e recapito telefonico;
- abstract e parole chiave (in italiano e in inglese);
- testo (in italiano o in inglese);
- ringraziamenti;
- bibliografia;
- tabelle;
- legende delle figure;
- figure;

5. Le pagine devono essere numerate consecutivamente, partendo da pagina 1 con titolo;

6. Allo scopo di mantenere un'adeguata uniformità di stile, la Redazione può se necessario, apportare variazioni linguistiche al manoscritto; queste saranno inviate agli autori per approvazione in fase di revisione delle bozze.

PAGINA DEL TITOLO

La pagina del titolo (prima pagina) deve contenere:

- Il titolo del manoscritto (in italiano e in inglese) senza abbreviazioni; nome per esteso e cognome degli autori, con titolo e istituzione di appartenenza;
- Il nome dell'Istituzione presso la quale il lavoro è stato eseguito, ed eventuale fonte e natura del sostegno finanziario alla ricerca (nel caso di pubblicazione di articoli originali di ricerca);
- Il nome, l'indirizzo postale completo di codice di avviamento, numero di telefono ed e-mail dell'autore cui va indirizzata la corrispondenza (corresponding author) per comunicazioni, bozze e richieste di estratti.

ABSTRACT

1. Gli articoli originali di ricerca devono essere accompagnati da un abstract in italiano e in inglese, contenente non più di 300 parole, strutturato in quattro paragrafi, ciascuno con il proprio titolo, nel

seguente ordine:

- Razionale;
- Materiali e metodi;
- Risultati;
- Conclusioni;

Tutti i dati dell'abstract devono essere presentati anche nel testo o nelle tabelle;

2. Tutti gli altri manoscritti (Casi Clinici, Corrispondenza, Editoriali, Opinioni, Prospettive attuali, Rassegne, Area GPWSI, Educazione Continua in Medicina, EBM, Focus On, Revisioni) devono essere accompagnati solo da un breve abstract in italiano e in inglese di non più di 200 parole;

3. Nell'abstract non possono essere utilizzate abbreviazioni ad eccezione delle unità standard di misura e i simboli chimici;

4. Alla fine dell'abstract devono essere inserite da due a sei parole chiave, selezionate dall'elenco riportato da Medical Subject Headings, National Library of Medicine (www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html).

5. Allegare miniabstract in italiano di circa 50 parole che illustri gli elementi essenziali del lavoro, utile per la stesura dei "Content".

TESTO

1. Il testo può essere redatto in italiano o in inglese;

2. Una lista di abbreviazioni o acronimi utilizzati (es.: ECG, IMA, BPCO, IVS, ecc.) deve essere riportata in una pagina a parte con la loro definizione;

3. Unità standard di misura e simboli chimici devono essere abbreviati secondo le norme indicate in Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, elaborate dal International Committee of Medical Journal Editors e pubblicate in Ann Intern Med 1982;96:766-71 e BMJ 1982;284:1766-70;

4. I riferimenti bibliografici, le figure e le tabelle devono essere citati nel testo in ordine progressivo, usando numeri arabi;

5. Il testo deve essere strutturato in paragrafi con relativi sottotitoli. Il testo di articoli originali deve essere strutturato in paragrafi con il seguente ordine:

- Introduzione;
- Materiali e metodi;
- Risultati;
- Discussione;

6. Eventuali ringraziamenti devono essere riportati alla fine del testo, prima della bibliografia.

BIBLIOGRAFIA

1. Le voci bibliografiche devono essere indicate nel testo con numeri arabi ed elencate in una sezione separata, usando la doppia spaziatura, in numero progressivo secondo l'ordine di comparsa nel testo;

2. Le voci bibliografiche a fine articolo devono essere rigorosamente redatte rispettando punteggiatura, spaziatura, corsivi, etc., come da esempio seguente: "5. Craig D, Mirakhor A, Hart DJ, McLroy SP, Passmore AP. A cross-sectional study of neuropsychiatric symptoms in 435 patients with Alzheimer's disease. Am J Geriatr Psychiatry 2005;13:460-468.";

3. Citare tutti gli autori se sono 6 o meno di 6, altrimenti citare solo i primi 3 ed aggiungere "et al";

4. Comunicazioni personali, dati o osservazioni non pubblicate e articoli inviati per la possibile pubblicazione non possono essere inclusi nella lista delle voci bibliografiche, ma possono essere citati solo nel testo;

5. Le abbreviazioni delle riviste devono essere conformi a quelle usate da "Index Medicus, National Library of Medicine".

TABELLE

1. Le tabelle devono essere dattiloscritte a spaziatura doppia su pagine separate, con il numero ed il titolo centrato sulla tabella. Le tabelle devono essere numerate con numeri arabi progressivi, seguendo l'ordine di numerazione con cui sono citate nel testo;

2. Tutte le abbreviazioni riportate devono essere identificate e spiegate in ordine alfabetico sotto alle

tabelle. Anche i simboli usati (asterischi, cerchietti, ecc.) devono essere spiegati;

3. Le tabelle devono essere comprensibili senza ulteriori chiarimenti e i dati non devono essere duplicati nel testo o nelle figure;

4. Per la riproduzione di tabelle già pubblicate è necessario allegare il permesso da parte dell'autore e dell'Editore.

FIGURE

Il termine "figura" si riferisce alle illustrazioni, fotografie, radiografie, scansioni, sonogrammi, diagrammi, grafici, flow chart, algoritmi, ecc.

Si sconsiglia il tentativo di ottenere il permesso di pubblicare immagini dall'Editore originale. Considerate le crescenti difficoltà nell'ottenere i necessari permessi, consigliamo fortemente agli autori di creare tabelle e figure originali.

Le figure devono essere in formato ".ppt" (solo per diagrammi, grafici ed algoritmi; non utilizzabile per immagini importate), ".jpg" o ".tiff" con risoluzione minima 600 DPI. Le figure non possono essere inserite all'interno del testo.

Per ogni chiarimento circa la preparazione di immagini per il manoscritto, contattare Luigi Starace, Art and Photo Director di IJPC, via e-mail: luigi.starace@ijpc.it.

Legenda delle figure

La legenda delle figure deve essere dattiloscritta a spaziatura doppia su pagine separate.

Le figure devono essere numerate con numeri arabi progressivi, seguendo l'ordine di numerazione con cui sono citate nel testo.

Tutte le abbreviazioni riportate nelle figure devono essere identificate e spiegate in ordine alfabetico alla fine di ciascuna legenda. Anche i simboli usati (freccie, linee continue e tratteggiate, cerchietti, ecc.) devono essere spiegati.

Per la riproduzione di figure già pubblicate è necessario allegare il permesso da parte del Publisher.

BREVE BIOGRAFIA

Include una breve biografia di ogni autore (non più di 100 parole). Sintetizza, per ognuno, titoli, formazione professionale e posizione attuale.

SEZIONI DEL GIORNALE

1. Editorials / Editoriali

Articoli e/o commenti che rappresentano l'opinione di ricercatori ed esperti riconosciuti nella comunità scientifica nazionale e internazionale;

2. Articles / Articoli

Sezione riservata alla pubblicazione di articoli originali inviati liberamente ed autonomamente dagli autori, secondo le modalità previste dall'Editore:

a. Case Reports / Casi clinici

Presentazione di casi clinici rilevanti sul piano diagnostico e clinico-gestionale;

b. Clinical Practice / Pratica Clinica

Articoli di esperti riconosciuti, in forma di aggiornamento, revisione e messe a punto, su temi clinici diagnostico-terapeutici e gestionali di interesse per l'attività professionale del Medico di Famiglia;

c. Current Perspectives / Prospettive Attuali

Articoli di esperti riconosciuti su risultati di laboratorio o clinici prodotti con metodi consolidati o innovativi che possono incidere sui percorsi decisionali diagnostico-terapeutici o su ipotesi di lavoro e/o di ricerca che possano stimolare discussione e commenti su temi di interesse generale;

d. Focus On / Approfondimento

Articoli o commenti per l'approfondimento a cura di esperti riconosciuti su argomenti di attualità di interesse generale nei vari ambiti della Medicina di Famiglia;

e. Letters / Lettere

Lettere agli "Editor", contenenti commenti su argomenti o articoli scientifici recentemente pubblicati che abbiano interesse per la pratica clinica del medico di famiglia e per la professione in genere. Gli autori degli articoli citati nella lettera potranno essere invitati dall'editor a rispondere per stimolare la discussione su temi di interesse generale;

f. Original Research / Ricerca

Articoli originali di studi osservazionali e clinici;

g. Points of View / Opinioni

Opinioni di esperti autorevoli in un particolare settore che possano stimolare controversie;

h. Reviews / Letteratura

Articoli di esperti riconosciuti, in forma di estese revisioni, messe a punto e position paper, su argomenti di interesse generale.

Le "Lettere" sono pubblicate in ogni numero di IJPC. Alcune lettere potrebbero essere pubblicate solamente online. Gli autori possono commentare articoli pubblicati o importanti argomenti su tematiche cliniche. Le lettere non dovrebbero superare le 500 parole, con il limite di una tabella o figura e non più di sei riferimenti bibliografici. Le lettere inviate per la pubblicazione su IJPC non devono essere sottoposte ad altra pubblicazione. I possibili conflitti di interesse vanno esclusi prima della pubblicazione.

3. Reviews / Rubriche

Sezione principalmente riservata alla pubblicazione dei contributi scientifici di esperti individuati a cura dei Comitati Editoriale e Scientifico del giornale:

a. Books / Libri

Selezione delle produzioni editoriali italiane e internazionali dedicate alle cure primarie, alla metodologia clinica e sanitaria, alle medical humanities, alla comunicazione e ai cambiamenti della medicina;

b. Continuing Medical Education / Educazione Continua in Medicina

Articoli di esperti riconosciuti in tema di formazione pre-laurea e post-laurea in Italia e nel mondo;

c. Gender Medicine / Medicina di Genere

Articoli ed approfondimenti orientati alle specificità cliniche, biologiche, psicologiche, funzionali, gestionali e socio-culturali della Medicina di Genere;

d. General Practitioner with Special Interests (GPwSIs) / Medico di Famiglia con Interessi Speciali

Articoli di medici di famiglia, con particolare competenza in specifiche aree cliniche (allergologia, cardiologia, dermatologia, diabetologia, gastroenterologia, gerontologia, ginecologia, nefrologia, neurologia, oncologia, pneumologia, reumatologia, ecc.) in forma di revisioni, messe a punto, position paper su argomenti di particolare interesse per la attività professionale del Medico di Famiglia;

e. Guidelines and Evidence Based Medicine / Linee Guida e Medicina Basata sulle Evidenze

Articoli di esperti riconosciuti su Linee Guida ed Evidenze Scientifiche e i possibili riflessi sulla pratica clinica del Medico di Famiglia;

f. Journal & Guidelines News / Notizie da Riviste e Linee Guida

Bollettino di breve e puntuale revisione bibliografica di articoli scientifici e linee guida recentemente pubblicati sulle maggiori riviste scientifiche del panorama internazionale;

g. Medical Humanities / Medicina Umanistica

Argomenti e riflessioni sul mondo della medicina e sulla figura del medico, partendo da prospettive umanistiche, mediatiche e artistiche, più che cliniche e scientifiche;

h. Pointing up / In Evidenza

Sezione dedicata alla divulgazione e promozione di iniziative culturali, editoriali, di ricerca ed in generale di tutto quanto di particolare interesse per le Cure Primarie;

i. Primary Care / Cure Primarie

Commenti ed opinioni di esperti su aspetti di interesse per le Cure Primarie, con particolare riguardo agli aspetti epidemiologici e gestionali-organizzativi della Medicina di Famiglia e della assistenza territoriale;

j. Web References / Riferimenti Web

Selezione di siti web a carattere scientifico e/o divulgativo, italiani ed internazionali, correlati ai contenuti di questo numero, con risorse, utilità e link per l'approfondimento specifico.

Gli articoli indirizzati alla sezione "Rubriche" sono normalmente pubblicati su invito degli "editor"; tuttavia possono essere occasionalmente accettati contributi liberamente inviati all'editor, purché conformi alla linea editoriale del giornale.

4. Info&More / Informazioni

La Sezione rappresenta la finestra del giornale aperta sul mondo medico in generale e delle Cure Primarie in particolare, dedicata ad informazioni di vario genere: politica sanitaria, eventi, world report, news.

GUIDELINES AND SUGGESTIONS FOR AUTHORS

The English version of the authors guidelines is available on the journal's website at www.ijpc.it.

Please provide for scientific and copy editing before submitting the article to the Editor in Chief.

**LA RESPONSABILITÀ MEDICA NELLA PRESCRIZIONE TERAPEUTICA
NELL'ERA DEI FARMACI A BREVETTO SCADUTO E DEI FARMACI EQUIVALENTI**

A cura di

Vincenzo Contursi, MD

Responsabile Area Cardiovascolare e Area Formazione SIICP

con la collaborazione di:

Giuseppe Maso

Professore di Medicina di Famiglia - Università di Udine

Alfonso Sauro, MD

Co-Chairman Area Gastroenterologica SIICP

Irma Scarafino

Responsabile Area Giovani Medici SIICP

Augusto Zaninelli, MD, FAHA

Professore di Medicina di Famiglia - Università di Firenze

Revisione e approvazione:

Comitato Scientifico SIICP

Franco Carnesalli

Giovanni Colucci

Giovanni B. D'Errico

Giovanni Di Giacinto

Biagio Giordano

Antonio Infantino

Ciro M. Niro

Luciano Orsini

Antonio Pugliese

Michele Tondo

Filippo Zizzo

Editorials

Editoriali

Vincenzo Contursi

- 9 Innovarsi o estinguersi: riflessioni sul futuro della Medicina Generale in Italia**

Preface

Prefazione

Augusto Zaninelli

- 11 La responsabilità medica nella prescrizione terapeutica nell'era dei farmaci a brevetto scaduto e dei farmaci equivalenti**

Clinical Practice

Pratica Clinica

Vincenzo Contursi, Alfonso Sauro, Augusto Zaninelli, Giuseppe Maso, Irma Scarafino

- 12 Position Paper: La responsabilità medica nella prescrizione terapeutica nell'era dei farmaci a brevetto scaduto e dei farmaci equivalenti**

12 1. I Farmaci Equivalenti

- 12 1.1. Definizione di "Farmaco Equivalente"
- 12 1.2. Definizione e significato del "brevetto scaduto"
- 13 1.3. Concetto di bioequivalenza
- 14 1.4. Lo studio di bioequivalenza

15 2. Aspetti regolatori e registrati

- 16 2.1 Requisiti di un medicinale equivalente: il Dossier di Registrazione
- 16 2.1.1. *La qualità dei medicinali equivalenti*
- 16 2.1.2. *La sicurezza dei medicinali equivalenti*
- 16 2.1.3. *L'efficacia dei medicinali equivalenti*
- 16 2.1.4. *I controlli post-marketing sui medicinali equivalenti*

16 3. Sostituibilità dei medicinali in farmacia

- 16 3.1. Le Liste di Trasparenza
- 17 3.2. Il fenomeno del biocreep

18 4. Sostenibilità del SSN: spesa sanitaria e spesa farmaceutica

- 18 4.1. La spesa sanitaria
- 18 4.2. La spesa farmaceutica
- 20 4.3. Spesa e consumo dei Farmaci a brevetto scaduto e dei farmaci equivalenti

22 5. La responsabilità professionale del MMG

- 24 5.1. Considerazioni generali
- 25 5.2. Regole di "buona pratica medica"

Il medico deve nella pratica dell'arte medica perseguire come unico fine la cura del malato utilizzando i presidi diagnostici e terapeutici di cui dispone e non deve farsi condizionare da esigenze di diversa natura, da disposizioni, considerazioni, valutazioni, direttive che non siano pertinenti rispetto ai compiti affidatigli dalla legge stante la posizione di garanzia che il medico assume nei confronti del paziente.

Corte di Cassazione, sez. IV Penale,
Sentenza 11 luglio - 19 settembre 2012, n. 35922

Innovarsi o estinguersi: riflessioni sul futuro della Medicina Generale in Italia

Vincenzo Contursi

Area Cardiovascolare SIICP

Correspondence to:

Vincenzo Contursi
enzo.contursi@sicp.it

Mai come in questi ultimi tempi si registra nel nostro Paese una "crisi di sistema", con un progressivo de-finanziamento della sanità pubblica, contrapposto alla evidente difficoltà degli organismi politico-amministrativi nel pianificare e realizzare un progetto credibile di ammodernamento del SSN, che lo renda economicamente sostenibile preservandone al tempo stesso efficacia ed equità.

Stiamo assistendo viceversa ad una crescente burocratizzazione ed ingerenza della politica nella Sanità, tra agenzie regionali, commissari, manager, dirigenti e un ipertrofico apparato burocratico-amministrativo, che non solo distoglie risorse economiche e tempo dalle cure mediche, ma pretende di amministrare la sanità svuotando di autonomia la professione medica, limitandone la libertà di curare e assoggettandola ad algoritmi economicistici sulla base di una supposta "sostenibilità".

La realtà è che si stanno sempre più riducendo i livelli reali di assistenza e fasce sempre più larghe di popolazione non accedono alle cure per difficoltà economiche, mettendo così a rischio uno dei diritti fondanti della nostra Costituzione e di una società civile: il diritto alla tutela della salute.

In questo scenario, la Medicina Generale sta vivendo a sua volta un momento particolarmente difficile.

Da un lato la disciplina deve difendersi dalla applicazione di modelli gestionali che, in controtendenza rispetto agli orientamenti governativi auspicati dall'OMS e da tutti gli Organismi di Politica Sanitaria Internazionale, tendono a marginalizzare la MG espropriandola del rapporto fiduciario con il cittadino portatore di cronicità e appaltando la gestione della cronicità stessa a soggetti "terzi" non sempre ben identificati, attraverso PDTA predefiniti a "costo fisso" (DRG territoriali) costruiti al di fuori della professione.

Un disastro annunciato. Specie in un paese in cui mai è stato normato e incentivato seriamente il comparto della "Sanità Integrativa" (Polizze e Mutue), come da anni sta avvenendo in altri paesi della sfera occidentale.

Dall'altro la disciplina deve decidere di ammodernarsi ed agire di conseguenza per affermare il suo ruolo di attore principale delle Cure Primarie e di garante per il cittadino.

L'esigenza di attribuire al MMG nuovi compiti e nuove competenze, ampliandone anche le capacità diagnostiche, e la necessità di dare definitivamente il via al processo di riorganizzazione e riqualificazione della sanità territoriale attraverso un forte indirizzo verso lo sviluppo di **Forme Associative Complesse** a crescente livello d'integrazione professionale (Aggregazioni Funzionali, UC-CP-Unità Complesse Cure Primarie) deriva innanzitutto da considerazioni di carattere epidemiologico che riguardano l'attuale scenario sanitario italiano ed europeo.

Un MMG "oggi" ha in carico, nella popolazione assistita, circa il 6% di diabetici, il 35% di ipertesi, il 10% di pazienti con pregressi eventi cardiovascolari (IMA, ictus, interventi di rivascolarizzazione, arteriopatia aterosclerotica...) il 2% con scompenso cardiaco cronico; a questo si aggiunge la crescente incidenza di malattie respiratorie e BPCO (3° causa di morte in Italia), patologie oncologiche, malattie osteoarticolari degenerative, demenza senile, disturbi psichiatrici; non ultimo il problema dell'assistenza ai pazienti in fase terminale e delle cure palliative. Senza dimenticare la gestione delle patologie acute comuni e di quelle ad alto impatto sociale (epidemie influenzali). **Il campo d'azione della MG è quindi vastissimo, molto più di quello vantano la gran parte delle specialità**; si estende su tutti i campi della clinica e richiede capacità gestionali e relazionali di prim'ordine.

Le Cure Primarie devono evolvere rapidamente per consentire una nuova gestione del territorio, per fornire risposte adeguate alle mutate esigenze sanitarie dei cittadini e fornire percorsi di cura migliori e più appropriati, in particolare per la presa in carico globale del paziente cronico.

La medicina generale, partendo dai suoi punti di forza (capillarità, facilità di accesso, rapporto fiduciario, conoscenza del contesto, visione olistica...) deve quindi spostare in alto il proprio livello professionale abituandosi all'uso delle nuove tecnologie e della

diagnostica di primo livello, investendo culturalmente sul proprio futuro, sia nella **Formazione Specifica in Medicina Generale** (il cui programma formativo andrà adeguato alle nuove esigenze professionali) che lungo l'intero percorso professionale.

Solo così la Medicina Generale potrà evitare l'emarginazione ed il rischio di estinzione; e sarà pronta per affrontare le sfide del prossimo futuro: attuare i principi della "*medicina d'iniziativa*" e dare avvio all'era della "*medicina di prossimità*", a beneficio dei cittadini e a salvaguardia del SSN.

La responsabilità medica nella prescrizione terapeutica nell'era dei farmaci a brevetto scaduto e dei farmaci equivalenti

Augusto Zaninelli
Centro Ricerche SLICP

Correspondence to:
Augusto Zaninelli
augusto.zaninelli@slicp.it

Negli oltre 20 anni già trascorsi dall'introduzione in Italia della normativa regolatoria sul farmaco equivalente, il fenomeno del loro utilizzo è stato prevalentemente affrontato, talora anche in modo contraddittorio, sul piano del "risparmio economico" e del contributo alla sostenibilità del SSN, trascurando spesso l'importanza di una corretta informazione scientifica, rivolta sia agli addetti ai lavori che all'utente/cittadino, riguardo alla qualità, sicurezza ed efficacia dei cosiddetti "farmaci equivalenti".

È importante invece, affinché la logica del "risparmio" non prevalga sulla certezza della qualità delle cure e al fine di favorire un utilizzo appropriato della "risorsa farmaco", che tutti gli operatori in campo medico-farmaceutico abbiano ben chiaro il significato di **farmaco equivalente**, quali devono essere i suoi **requisiti di qualità** (i farmaci equivalenti non sono tutti "uguali"), cosa esprime il concetto di **bioequivalenza** e quali sono i suoi limiti rispetto alla "**equivalenza terapeutica**".

La **responsabilità medica** nell'atto prescrittivo non può prescindere dal mettere in atto tutto quanto necessario per tutelare la salute del paziente, senza abbandonarlo alle logiche del mercato e alla pratica, spesso superficiale e talora irresponsabile, della "sostituibilità" in farmacia, agevolata dalle norme vigenti.

Il presente documento, oltre a chiarire alcuni aspetti economici riguardanti il mercato ed il relativo consumo dei farmaci a brevetto scaduto e dei rispettivi farmaci generici, vuole contribuire a migliorare la conoscenza da parte degli addetti ai lavori, con particolare riguardo ai medici di Medicina Generale e ai Farmacisti, rispetto al tema dei farmaci equivalenti e del loro utilizzo.

Poiché è dalla conoscenza che nasce una scelta responsabile e consapevole, a tutela della salute del cittadino.

Position Paper: La responsabilità medica nella prescrizione terapeutica nell'era dei farmaci a brevetto scaduto e dei farmaci equivalenti

Vincenzo Contursi¹, Alfonso Sauro², Giuseppe Maso³, Irma Scarafino⁴, Augusto Zaninelli⁵

¹ Area Cardiovascolare SIICP; Scuola di Alta Formazione SIICP

² Area Gastroenterologica SIICP

³ Area Geriatrica SIICP; Insegnamento Medicina Generale Università degli Studi di Udine

⁴ Area Metabolica SIICP; Gruppo Asclepio - Area Giovani Medici SIICP

⁵ Centro Ricerche SIICP; Insegnamento Medicina Generale Università di Firenze

Correspondence to:

Vincenzo Contursi
enzo.contursi@siicp.it

1. I Farmaci Equivalenti

1.1. Definizione di "Farmaco Equivalente"

Secondo la definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, per **medicinale equivalente** (comunemente detto anche "**farmaco generico**") s'intende un medicinale che contiene, nella propria formulazione, la stessa quantità di **principio attivo** contenuta nel **medicinale di riferimento** (definito anche medicinale "di marca", "griffato", "brand", "originator") e che viene messo in commercio dopo la scadenza del brevetto e del certificato complementare di protezione del prodotto originale stesso.

Il principio attivo del farmaco generico/equivalente, a norma di legge, deve essere dotato di "**bioequivalenza**", dimostrata da appropriati studi di biodisponibilità (vedi paragrafo 3).

In tutti i Paesi del mondo si attribuisce all'adozione del "**generic medicinal product**" il significato di strumento di risparmio di risorse economiche nell'ambito della **spesa farmaceutica**, da reinvestire nell'ingresso di nuovi medicinali innovativi-salva-vita.

Le condizioni necessarie che devono essere rispettate affinché un farmaco possa essere definito "**equivalente**" rispetto al "**farmaco di riferimento**" sono le seguenti (Fig. 1):

- stessa composizione qualitativa: principio attivo bioequivalente (es. omeprazolo)
- stessa quantità di sostanza attiva per unità posologica (es. 10 mg)
- stessa forma farmaceutica (es. compresse)
- stesse principali indicazioni terapeutiche
- stesso numero di unità posologiche per confezione (es. 14)

1.2. Definizione e significato di "brevetto scaduto"

Il **brevetto** è uno strumento giuridico che tutela la "proprietà intellettuale" conferendo al proprietario del brevetto stesso, per un periodo stabilito dalle norme vigenti, il diritto esclusivo di sfruttamento della "invenzione".

In Italia, nel caso dei farmaci, la durata della protezione brevettuale è di 20 anni, a partire dal momento del deposito della domanda di registrazione del brevetto.

In questo periodo l'**Azienda Titolare** del medicinale di riferimento fa valere il diritto di **proprietà intellettuale** sui dati di sicurezza

MEDICINALI IN COMMERCIO contenenti come principio attivo: (omeprazolo)
(Tratto dalla Lista di Trasparenza aggiornata al 16 novembre 2015)

MEDICINALE DI RIFERIMENTO (BRAND)	MEDICINALE EQUIVALENTE A	MEDICINALE EQUIVALENTE B
OMEOPRAZEN (Malesci S.p.A.) Omeprazolo = 10 milligrammi 14 Compresse Prezzo 3,54 euro (rimborso 3,09)	OMEOPRAZOLO TEVA (TEVA Italia Srl) Omeprazolo = 10 milligrammi 14 Compresse Prezzo 3,22 euro (rimborso 3,09)	OMEOPRAZEN ANGNERICO (Angenerico S.p.A.) Omeprazolo = 10 milligrammi 14 Compresse Prezzo 3,09 euro (rimborso 3,09)

Tratto da: AIFA-Agenzia Italiana del Farmaco; Medicinali Equivalenti. Qualità, sicurezza ed efficacia, Dicembre 2015)
(http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/medicinali_equivalenti-qualita_sicurezza_efficacia.pdf)

Fig. 1. Esempio di farmaci equivalenti

ed efficacia del medicinale stesso; ciò le dovrebbe consentire di rientrare nei costi sostenuti per gli studi di Ricerca e Sviluppo, necessari per la messa a punto del medicinale innovativo.

Un medicinale equivalente (generico) è pertanto una copia di un medicinale autorizzato per il quale si sia concluso il periodo di "data protection" previsto dalla Normativa, vale a dire l'intero periodo di durata del brevetto.

Esiste la possibilità da parte delle Aziende titolari di brevetto, di richiedere un certificato di protezione supplementare **SPC** (*Supplementary Protection Certificate*), in considerazione della durata dell'intervallo di tempo che può trascorrere tra deposito del brevetto e l'**AIC** (*Autorizzazione dell'Immissione in Commercio*) del farmaco stesso (Fig. 2). Ciò sempre al fine di poter disporre di un intervallo di tempo adeguato di commercializzazione del farmaco, tale da poter recuperare l'investimento economico fatto.

In pratica per calcolare l'SPC, si aggiungono ai 20 anni di durata standard del brevetto gli anni trascorsi tra il deposito del brevetto stesso e la concessione dell'AIC meno 5. Comunque il periodo totale di SPC non può superare i 5 anni.

1.3. Il Concetto di Bioequivalenza

Due farmaci sono definiti "bioequivalenti" quando il loro **profilo di "biodisponibilità"** è sovrapponibile (Fig. 3).

Per "**biodisponibilità**" s'intende la quantità di medicinale che passa in circolo dopo la sua somministrazione, in relazione alla velocità con cui questo avviene.

I **parametri farmacocinetici** interessati nella definizione della biodisponibilità sono quindi i seguenti (Fig. 4):

- **C_{max}**: concentrazione massima del principio attivo nel sangue
- **T_{max}**: il tempo trascorso per raggiungere la C_{max}, dal momento della somministrazione
- **AUC**: area sotto la curva concentrazione/tempo, che rappresenta l'andamento della concentrazione plasmatica nel tempo

La bioequivalenza tra due farmaci viene quindi stimata confrontando i "profili di biodisponibilità", ritenuti sovrapponibili quando la media dei rispettivi parametri farmacocinetici (curva concentrazione/tempo) e la dispersione intorno ad essa rientrano con una

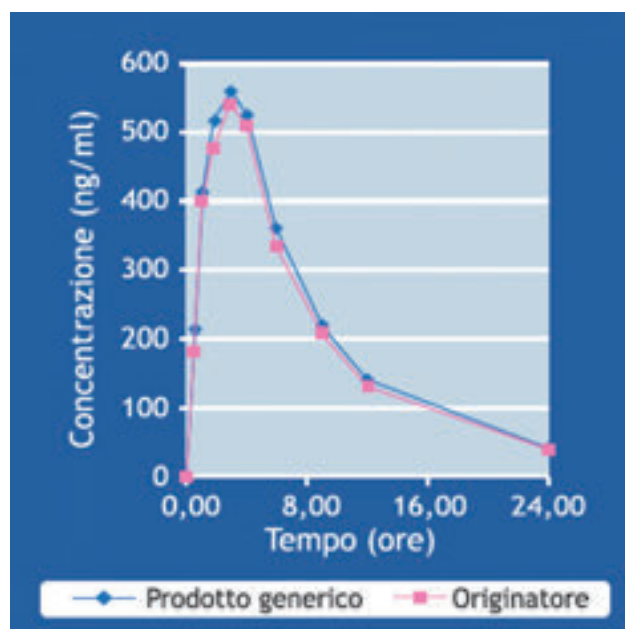
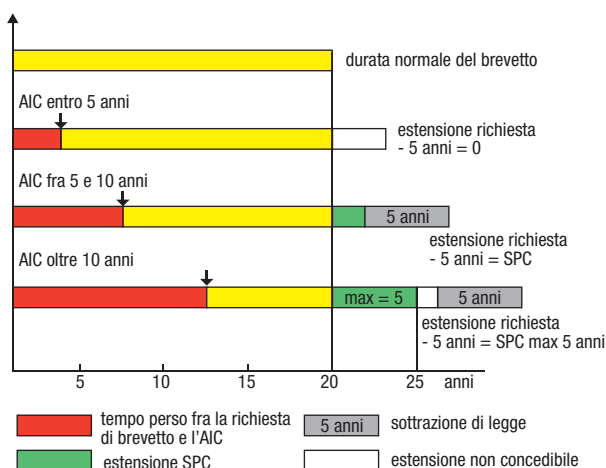


Fig. 3. Concetto di Bioequivalenza: profili di biodisponibilità sovrapponibili

probabilità del 90% (intervallo di confidenza) in un intervallo di accettabilità del $\pm 20\%$ (non inferiore all'80% e non superiore al 125% dei parametri del farmaco di riferimento) (Fig. 5).

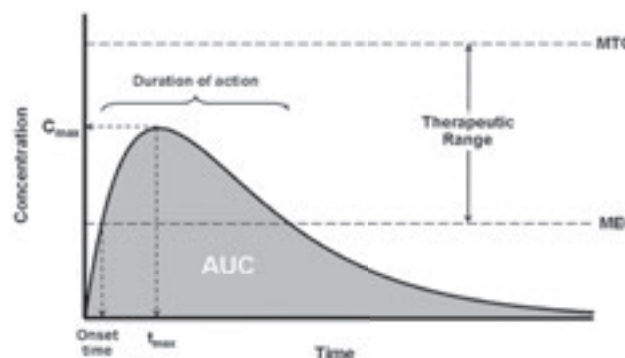
In sintesi:

- **due medicinali sono bioequivalenti** quando, a parità di dose somministrata, i loro profili di concentrazione nel sangue rispetto al tempo impiegato per raggiungerli sono "simili"; vale a dire che la curva concentrazione/tempo varia entro un range di accettabilità del $\pm 20\%$.
- Gli **studi di bioequivalenza** sono studi di farmacocinetica la cui finalità è di confrontare la biodisponibilità di due prodotti.
- Il **concetto di medicinale equivalente** si basa sull'assunto che alla bioequivalenza corrisponda una equivalente concentrazione di sostanza attiva nel sito di azione del farmaco e di conseguenza una presunta pari efficacia terapeutica.



Legenda: — Tempo 0: deposito brevetto; — AIC: Autorizzazione Immissione in Commercio

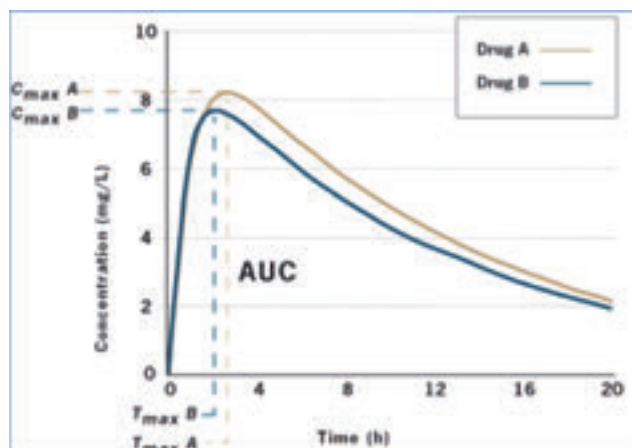
Fig. 2. Calcolo del periodo di concessione del SPC



Legenda:

- C_{max}: concentrazione massima del farmaco; — T_{max}: tempo necessario a raggiungere la C_{max};
- AUC: area curva concentrazione/tempo; — MEC: minima concentrazione efficace;
- MTC: massima concentrazione tollerata

Fig. 4. Parametri farmacocinetici di biodisponibilità



U.S. Food and Drug Administration; Last Updated 01/04/2013. Available on the Internet at: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/>

Fig. 5. Esempio di bioequivalenza: intervallo di confidenza 90%

1.4. Lo Studio di Bioequivalenza

In base a quanto riportato dalle linee guida dell'EMA (*European Medicines Agency - Agenzia Europea per i Medicinali*), due prodotti sono considerati bioequivalenti quando i loro profili concentrazione/tempo ottenuti in seguito alla stessa dose di medicinale assunto, sono così simili da non dover comportare, in teoria, differenze significative in termini di sicurezza e di efficacia.

Uno **studio di bioequivalenza** consiste nel somministrare ad un numero statisticamente adeguato di volontari sani una dose singola di due medicinali: il medicinale di riferimento (medicinale di marca) e un medicinale di uguale composizione, forma e dosaggio, detto medicinale test (medicinale equivalente). I due medicinali sono somministrati al soggetto arruolato in due momenti intervallati tra loro da almeno una settimana (periodo di wash-out). Il numero minimo previsto di volontari per uno studio di bioequivalenza è di 12, sebbene per motivi statistici i risultati dello studio sono più affidabili con un numero di soggetti pari ad almeno 24; in alcuni casi, quando viene rilevata una grande variabilità tra i soggetti in studio, il numero può essere anche superiore a 40.

I volontari arruolati devono in genere avere un'età compresa tra i 18 e i 55 anni. Inoltre, lo studio deve essere condotto in doppio cieco, vale a dire né i volontari arruolati né l'operatore sanitario addetto alla somministrazione sanno quale dei due medicinali viene somministrato (il medicinale di riferimento o l'equivalente). Subito prima della somministrazione viene prelevato un campione di sangue per confermare l'assenza di qualsiasi traccia di medicinale. Dopo la somministrazione, a intervalli di tempo prefissati, ogni volontario è sottoposto a prelievi di sangue seriali, sui quali viene ricercata, dosata e quantificata con metodo cromatografico la molecola del principio attivo, per un periodo minimo di 24 ore. Tale procedura viene esattamente ripetuta anche quando viene somministrato il secondo medicinale.

Una volta ottenute le serie di provette di sangue prelevate dai volontari, si procede alla determinazione:

- della concentrazione massima del medicinale nel sangue (**Cmax**);
- del tempo impiegato dal medicinale a raggiungere la Cmax (**Tmax**);

Sulla base di questi due parametri viene costruita la curva concentrazione/tempo, dove sono riportati i livelli del medicinale raggiunti nel sangue ad ogni intervallo di prelievo. Dalla curva ottenuta viene calcolato il terzo parametro chiamato Area sotto la Curva concentrazione/tempo (**AUC**), che rappresenta la biodisponibilità del medicinale.

L'accertamento della bioequivalenza si effettua confrontando Cmax, Tmax ed AUC del medicinale test (medicinale equivalente) con quelli del medicinale di riferimento. Per il confronto si fa uso di metodi statistico-matematici che permettono di ridurre al minimo, se non di eliminare, l'influenza di quei fattori (variabili) che possono introdurre errori sistematici nei risultati dello studio.

2. Aspetti Regulatori e Registrativi

La nozione di "medicinale generico" è stata introdotta nell'ordinamento italiano con la **legge n. 549 del 28 dicembre 1995**, apportando una modifica al regime di autorizzazione per l'immissione in commercio dei medicinali, con la possibilità di immettere sul mercato "**medicinali generici**" (successivamente denominati definitivamente **medicinali equivalenti**), vale a dire medicinali copia di altri medicinali, detti "**medicinali di riferimento**", il cui brevetto risulta già scaduto.

Successivamente, la **legge n. 425 del 8 agosto 1996**, dispone che sia il Ministro della Sanità (ora AIFA) a poter autorizzare l'immissione in commercio di medicinali equivalenti. Tali farmaci, oltre ad essere identificati dalla dizione "**Medicinale Equivalente**" riportata sulla confezione esterna, sono generalmente caratterizzati dalla **DCI - Denominazione Comune Internazionale** del principio attivo seguita dal nome del **Titolare dell'AIC-Autorizzazione all'Immissione in Commercio** (Fig.1). In alcuni casi i medicinali equivalenti definiti "branded" si dotano di un proprio "nome di fantasia" (al pari dei farmaci di marca), dovendo comunque essere riconoscibili come tali grazie alla scritta "Medicinale Equivalente" riportata sulla confezione esterna.

Nel 2001, il medicinale generico fa il suo ingresso definitivo nel framework regolatorio europeo con la **Direttiva 2001/83/CE** del Parlamento e del Consiglio, recepita infine in Italia dal **Decreto Legislativo 219 del 2006**, il cui articolo 10 comma 5 lettera b definisce come medicinale equivalente: "**un medicinale che ha la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive e la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento nonché una bioequivalenza con il medicinale di riferimento dimostrata da studi appropriati di biodisponibilità**".

La **Direttiva 2003/94/CE** della Commissione dell'8 ottobre 2003, stabilisce inoltre i principi della **GMP - Good Manufacturing Practice (Norme di Buona Fabbricazione)**, vale a dire le linee direttrici della buona prassi di fabbricazione relative ai medicinali per uso umano. Anche questa direttiva europea è stata recepita in Italia

col **Decreto legislativo n. 2019 del 24 aprile 2006**, mentre con la **Legge 149 del 26 luglio 2005** viene definitivamente sostituita definitivamente la denominazione di "*medicinale generico*" con quella di "*medicinali equivalente*".

Come si riconosce un farmaco equivalente?

- tutti i farmaci generici sono identificati dalla dicitura "**Medicinale Equivalente**" stampata sulla confezione esterna
- l'opzione più comunemente usata riporta sulla confezione esterna la **DCI** del farmaco + il nome dell'**Azienda Titolare AIC**" (Fig. 1)
- Talora i medicinali equivalenti detti "branded" riportano un proprio marchio/nome distintivo di fantasia; comunque sulla confezione esterna deve comparire la dicitura "**Medicinale Equivalente**"

2.1. Requisiti di un Medicinale Equivalente: Il Dossier di Registrazione

La **qualità**, la **sicurezza** e l'**efficacia** sono i tre prerequisiti che qualsiasi medicinale deve possedere per ottenere la AIC - Autorizzazione all'Immissione in Commercio, a prescindere che si tratti di un medicinale innovativo, un medicinale di marca o un medicinale equivalente.

Ogni azienda farmaceutica è tenuta a presentare un **Dossier di Registrazione** che si compone di tre sezioni specificatamente dedicate alla qualità, sicurezza ed efficacia, che vengono valutate negli Uffici di Valutazione e Autorizzazione AIFA dagli Esperti della **CTS-Commissione Tecnico Scientifica Nazionale** (quando l'immissione in commercio riguarda specificatamente il territorio italiano) o, nel caso di procedura europea, dal **CHMP-Committee for Medicinal Products for Human Use** dell'EMA (Agenzia Europea per i Medicinali). Completato questo iter valutativo e solo

a seguito della verifica di conformità alla norma di tutti e tre i requisiti, può essere concessa l'AIC-Autorizzazione all'Immissione in Commercio (Tab. 1).

La procedura prevede che la **Commissione Tecnico Scientifica (CTS)** dell'AIFA esprima un parere sulla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) e che l'AIFA, in caso di parere favorevole della CTS, emani successivamente uno specifico provvedimento di AIC. il medicinale generico verrà posto nelle medesima classe di rimborsabilità (Classe A e H) del medicinale di riferimento.

2.1.1. La qualità dei medicinali equivalenti

La qualità è uno dei requisiti più importanti da valutare per un medicinale, essendo questa strettamente correlata anche ai requisiti di sicurezza (es. il profilo di impurezze, stabilità del principio attivo, solventi residui, eccipienti diversi, sterilità per i medicinali iniettabili...) e di efficacia (es. polimorfismo, diametro delle particelle, concentrazione nei siti d'azione del principio attivo...).

Tale verifica può essere condotta su due piani distinti:

- attraverso l'**ispezione alle officine di produzione** dei principi attivi e del medicinale finito per valutarne la conformità alle **GMP - Good Manufacturing Practices**
- mediante l'attento controllo della documentazione presentata nel **Dossier di Registrazione**.

Le ispezioni sono condotte dall'Ufficio Ispezioni GMP dell'AIFA se l'autorizzazione del medicinale segue la procedura nazionale (cioè se la richiesta di AIC da parte della ditta viene presentata all'AIFA per un medicinale destinato al solo mercato italiano), oppure dagli organi tecnici dei vari paesi membri dell'Unione Europea (Italia inclusa) se viene seguita la procedura di mutuo riconoscimento (MR) o decentrata (DC).

Dati richiesti per l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio Medicinale Originator vs Medicinale Generico

I medicinali generici sono approvati sulla base di propri dati. Fatta eccezione per i risultati degli studi pre-clinici e clinici, la documentazione che deve essere presentata è la stessa che deve presentare un'azienda originator per autorizzare un proprio prodotto

DATI REGISTRATIVI RICHIESTI	originator	generico
Dati Amministrativi relativi al titolare dell'Autorizzazione	✓	✓
Riassunto delle Caratteristiche del prodotto (RCP) Foglietto illustrativo, etichette, e confezionamento	✓	✓
Expert Summaries	✓	✓
Composizione del prodotto medicinale	✓	✓
Descrizione del processo produttivo - come da Good Manufacturing Practice (GMP)	✓	✓
Controllo delle materie prime	✓	✓
Controllo del prodotto finito	✓	✓
Test di stabilità sulla materia prima e sul prodotto finito	✓	✓
Profilo di dissoluzione in cui si confronta il medicinale generico con il medicinale di riferimento		✓
Documentazione Non-clinica	✓	
Documentazione clinica	✓	
Risultati degli studi di bioequivalenza		✓

Tratto da: AIFA-Agenzia Italiana del Farmaco; Medicinali Equivalenti. Qualità, sicurezza ed efficacia, Dicembre 2015)
(http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/medicinali_equivalenti-qualita_sicurezza_efficacia.pdf)

Tab. 1. Differenze tra Medicinale Originator e Medicinale Generico

2.1.2. La sicurezza dei medicinali equivalenti

Nel caso di farmaci innovativi, il dossier per l'autorizzazione del nuovo medicinale deve contenere una documentazione scientificamente validata di studi sperimentali condotti sugli animali, al fine di accertare la sicurezza dei principi attivi che lo compongono, ed un numero congruo di studi clinici che ne confermino sicurezza ed efficacia terapeutica nell'utilizzo umano.

Nel caso dei medicinali equivalenti, la parte relativa alla sicurezza del Dossier di Registrazione non contiene una documentazione originale, bensì un **"rapporto bibliografico"** in cui confluiscono, nel corso degli anni, anche i dati ottenuti dalle attività di Farmacovigilanza del farmaco di riferimento. La valutazione consiste pertanto nell'analisi dei risultati degli studi pubblicati sui dati originali e acquisiti nel tempo per il medicinale di riferimento.

Per i medicinali equivalenti è previsto, dopo l'immissione in commercio, il monitoraggio del rapporto beneficio/rischio, con il rilevamento, tramite le segnalazioni raccolte dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza, di reazioni avverse o di mancata efficacia associate all'uso di questi medicinali.

2.1.3. L'efficacia dei medicinali equivalenti

A differenza dei medicinali innovativi per i quali sono richiesti studi clinici su campioni statisticamente significativi di pazienti per dimostrarne l'efficacia, il decreto legislativo 219/2006 prevede una **"procedura semplificata"** per la registrazione di un medicinale equivalente.

L'articolo 10 del decreto dispone infatti che il richiedente (Azienda Farmaceutica) non sia tenuto a fornire i risultati di proprie sperimentazioni cliniche se può dimostrare che il medicinale è un equivalente di un medicinale di riferimento che è stato autorizzato da almeno otto anni in Italia o nella Comunità Europea. A differenza della documentazione sulla sicurezza (sostituita da una relazione sulla letteratura scientifica pubblicata per il medicinale di riferimento), per quanto riguarda l'efficacia, la documentazione ritenuta sufficiente è costituita da uno **studio di bioequivalenza**.

2.1.4. I controlli post-marketing sui medicinali equivalenti

Gli equivalenti sono sottoposti agli stessi controlli post marketing a cui sono sottoposti tutti i medicinali in commercio in Italia. Infatti, sia i medicinali equivalenti che quelli di marca sono monitorati anche dopo l'immissione sul mercato, sia a livello nazionale che a livello europeo, e vengono sottoposti a programmi di farmaco-sorveglianza post-marketing pianificati ed attuati dalle Autorità Regolatorie.

I controlli di qualità post-marketing vengono effettuati sia a seguito di segnalazioni di potenziali difetti sia tramite il Programma di Controllo Annuale. Nello specifico, si tratta di eseguire controlli analitici, presso i laboratori dell'Istituto Superiore di Sanità, su medicinali prelevati dai NAS a campione tra quelli venduti in farmacia, al fine di verificare la conformità dei parametri di qualità farmaceutica riportati nel dossier di registrazione (depositato in AIFA).

Il Programma di Controllo Annuale viene definito dall'AIFA, sentito il parere della Commissione Tecnico Scientifica, sulla base di criteri farmacologici, di qualità (precedenti segnalazioni di difetti del prodotto o riferibili all'officina di produzione), di sicurezza e di efficacia.

Sezioni del Dossier di Registrazione Medicinale Equivalente:

1. Qualità:

il Titolare autocertifica la conformità della produzione alle **"GMP-Good Manufacturing Practices"**: materie prime impiegate, concentrazione, purezza, stabilità. Le Autorità Regolatorie si riservano la possibilità di ispezionare le sedi di produzione, per valutarne la conformità alle GMP.

2. Sicurezza:

il Titolare non è tenuto a presentare una documentazione originale, bensì un **rapporto bibliografico** in cui confluiscono gli studi pubblicati (pre-clinici, clinici e di farmaco-vigilanza) relativi al medicinale di riferimento.

3. Efficacia:

il Titolare non è tenuto a fornire risultati di studi clinici. La documentazione è costituita da uno **studio di bioequivalenza** (almeno 12 soggetti sani, età compresa tra 18-55 anni, in doppio cieco)

3. Sostituibilità dei medicinali in Farmacia

In Italia, la Finanziaria del 2001 ha previsto che il Ministero, avvalendosi dell'allora CUF-Commissione Unica del Farmaco, pubblicasse l'elenco dei medicinali bioequivalenti e con l'entrata in vigore del **D.L. 30 giugno 2001, n. 246**, e del **D.L. 18 settembre 2001 n.347**, è stata successivamente sancita la **possibilità di sostituzione in farmacia del medicinale prescritto**; si è quindi previsto per i farmacisti l'onere di sostituzione del farmaco prescritto con altro a minor costo purché "equivalente", salvo che il medico non abbia apposto la scritta "non sostituibile".

Le **"liste di trasparenza"**, cui il farmacista deve necessariamente attenersi per la sostituibilità, rappresentano l'evoluzione degli elenchi di medicinali bioequivalenti prima ricordati ma continuano a mostrare i limiti legati al fatto di essere state concepite con funzione prevalentemente economico-amministrativa prima ancora che tecnico-scientifica.

3.1 Le Liste di Trasparenza

La Lista di Trasparenza, ossia l'elenco dei medicinali equivalenti disponibili nel circuito distributivo del territorio italiano, è nata in seguito all'entrata in vigore dell'art. 7 del DL 18 settembre 2001, n. 347 che stabilisce la rimborsabilità da parte del SSN dei medicinali non coperti da brevetto. Questi medicinali sono stati inseriti in una lista compilata secondo criteri stabiliti dall'allora Commissione Unica del Medicinale (CUF), vale a dire:

- medicinali (prodotti innovativi e loro "licenze") autorizzati da oltre 10 anni e non più coperte da brevetto;
- medicinali equivalenti.

Da allora, quando i medicinali equivalenti entrano in commercio, vengono contestualmente inseriti nella Lista di Trasparenza AIFA (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/liste-di-trasparenza-e-rimborsabilit%C3%A0>) pubblicata ed aggiornata mensilmente. L'elenco contiene quei medicinali che hanno, rispetto al medicinale di riferimento, uguale composizione in principi attivi, forma farmaceutica, via di somministrazione, modalità di rilascio, numero di unità posologiche e dosi unitarie uguali. Per ogni categoria omogenea di medicinali presente nelle liste di trasparenza viene stabilito un prezzo massimo di riferimento, che rappresenta anche il **limite di rimborso**, per quella categoria di medicinali, da parte del SSN.

Il significato della Lista di Trasparenza, oggi, è quello di far conoscere al pubblico non solo quali siano i medicinali equivalenti in commercio a base di ogni singolo principio attivo ma, **soprattutto, di informare in merito a quale sia il prezzo di riferimento stabilito**, importante da conoscere perché corrispondente alla quota massima rimborsata dal SSN.

In base al **comma 4 dell' art. 7 della Legge n. 405/2001**, ad eccezione dei pensionati di guerra titolari di pensioni vitalizie, la differenza tra il prezzo più basso (di riferimento) e il prezzo del medicinale prescritto deve essere interamente pagata da tutti i cittadini.

In base all'**art. 7 della Legge n. 405/2001**: "i medicinali non coperti da brevetto aventi uguale composizione in principi attivi, nonché forma farmaceutica, via di somministrazione, modalità di rilascio, numero di unità posologiche e dosi unitarie uguali, sono rimborsati al farmacista dal Servizio Sanitario Nazionale fino alla concorrenza del prezzo più basso del corrispondente medicinale generico disponibile nel normale ciclo distributivo regionale, sulla base di apposite direttive definite dalla regione.

Le perplessità maggiori derivano dal fatto che negli stessi elenchi si ritrovano raggruppati: l'originatore, in alcuni casi più originatori; varie decine di generici per ogni singolo medicinale di riferimento (registrati a seguito della **Legge 425/96**, che richiedeva espressamente studi di bioequivalenza); le cosiddette "vecchie" specialità copia, autorizzate prima che entrasse in vigore la suddetta legge e, quindi, non necessariamente testate in uno studio di bioequivalenza verso l'originatore.

E non si può non tener conto che molte delle "Aziende del Farmaco" che commercializzano medicinali equivalenti, di fatto svolgono un mero ruolo di packaging e commercializzazione di farmaci acquistati da altre aziende produttrici sparse per il mondo (India, Pakistan, Africa Nord-Orientale...), con le inevitabili perplessità che ne derivano in tema di controlli, da eseguire in "siti di produzione" difficilmente ispezionabili, e possesso dei necessari requisiti. La **Position Paper della Società Italiana di Farmacologia** sui Farmaci Equivalenti (*Quaderni della SIF; Vol.25,4-12, 2011*), così recita:

"Dati scientifici della letteratura internazionale, esperienze condotte in Italia e le segnalazioni di reazioni avverse e/o di inefficacia terapeutica presenti nei database dell'AIFA, concorrono a sostenere l'ipotesi che nei mercati farmaceutici di vari Paesi, incluso l'Italia, accanto a farmaci equivalenti di buona qualità siano presenti farmaci equivalenti di scarsa qualità".

Le conseguenze sono potenzialmente critiche visto che, una volta attribuiti allo stesso elenco, **tutti i medicinali rientrano a pieno titolo nella disponibilità del farmacista per quanto concerne la proposta di sostituzione.**

Quindi, il problema che si presenta nella pratica quotidiana della sostituzione nella farmacia è quello dell'assenza di strumenti ed informazioni per valutare l'effettiva equivalenza tra generici di diverse marche, in assenza dei quali la sostituzione può essere praticata solo sulla base di mere considerazioni di carattere economico o di disponibilità immediata.

Si pone poi anche un altro problema, che deriva da considerazioni di natura giuridica.

La sostituzione tra farmaci branded e farmaci generici e tra generici tra di loro è costantemente esercitata nelle farmacie, ad insaputa del medico. È però assodato che, qualora insorgano complicità dovute al farmaco somministrato in sostituzione di quello prescritto, la responsabilità giuridica è attribuita al medico prescrittore.

Infatti, come erogatore di assistenza di primo livello, il MMG è direttamente implicato nella scelta appropriata e nell'utilizzo efficiente della maggior parte dei farmaci, ed è garante della continuità delle cure in un'ottica di condivisione responsabile di obiettivi e di strumenti. Il medico è responsabile personalmente della prescrizione.

3.2. Il fenomeno del "Biocreep"

Il "principio attivo" di un farmaco equivalente può in realtà differenziarsi per vari aspetti sia dal principio attivo del farmaco di riferimento che dagli analoghi farmaci equivalenti, in funzione dei diversi processi e diverse tecnologie di produzione, preparazione e confezionamento ai quali è sottoposto:

- modalità estrattive, solventi residui, profilo di impurezza
- solubilità, tempo di disaggregazione, velocità di dissoluzione, permeabilità
- uniformità di massa, durezza, polimorfismo, stabilità della molecola
- tipologia degli eccipienti
- profilo microbiologico e sterilità

Senza dimenticare la diversità degli **eccipienti**, che la legge non richiede siano gli stessi della molecola originatrice e, soprattutto, possono essere diversi tra analoghi farmaci equivalenti. Di qui le possibili differenze di biodisponibilità anche tra stessi principi attivi, che viene testata e certificata con gli studi di bioequivalenza.

La Bioequivalenza quindi non è una proprietà transitiva, e pertanto non vi è nessuna garanzia che due o più medicinali equivalenti dello stesso "originator" siano tra loro equivalenti.

Vale a dire che, posto che è insito nel concetto di bioequivalenza il possibile scarto differenziale del +/- 20% di biodisponibilità tra l'originatore ed ogni suo generico, a questo principio non è associata una proprietà commutativa: se tra l'originatore e il generico A c'è una differenza del + 20% e tra l'originatore e il generico B c'è una differenza del - 20%, la differenza tra il generico A ed il generico B sarà del 40% (che è il doppio del valore ritenuto tollerabile dalla legge), ingenerandosi così un fenomeno di bio-creep, dalle conseguenze imprevedibili per il paziente (Fig. 6).

Come già detto, le norme vigenti stabiliscono che, qualora il medico non apponga la clausola di **"non sostituibilità"** sulla prescrizione, il farmacista sia legittimamente tenuto a consegnare al cliente il farmaco generico a minor prezzo o, a parità di prezzo di listino, il farmaco di cui dispone in farmacia, sulla base delle proprie scelte commerciali. Di qui la possibilità che il paziente incorra in un frequente **switch multiplo** tra originatore e i vari medicinali equivalenti in commercio.

Il rischio quindi è che venga meno il **principio fondamentale e universale della continuità terapeutica**: a parte la possibile

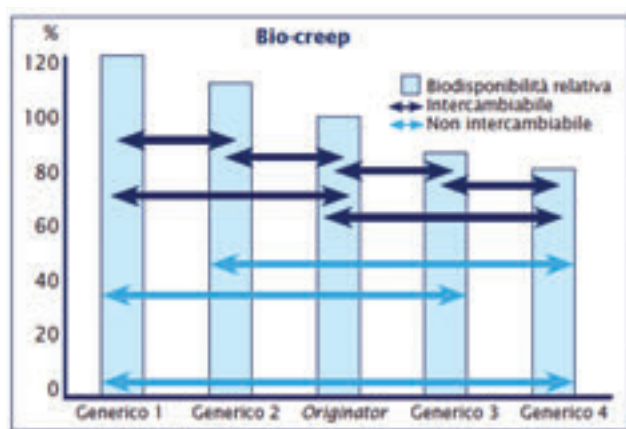


Fig. 6. Il fenomeno del bio-creep

"non intercambiabilità" di molti farmaci generici tra loro, in ogni caso i continui sbalzi e le continue modificazioni di biodisponibilità (e non solo...) del principio attivo utilizzato possono comportare oscillazioni del farmaco in circolo e alterazioni dello steady state (stato stazionario) nel quale l'organismo si trova dopo un periodo sufficientemente lungo di somministrazione di una determinata molecola, con possibili ricadute sulla efficacia clinica e sul target terapeutico raggiunto, il più delle volte misconosciute e comunque non sempre facili da evidenziare. Ed è logico pensare, pur in assenza di evidenze scientifiche in merito, che questo aspetto sia ancora più a rischio nei pazienti cronici farmacologicamente politrattati e per terapie a ristretto indice terapeutico (antiaritmici, antidepressivi, anticoagulanti, antiepilettici, neurolettici...).

4. Sostenibilità del SSN: spesa sanitaria e spesa farmaceutica

La sostenibilità dei servizi sanitari è una sfida globale planetaria condizionata da una serie di fattori, tra cui i principali sono:

- 1) il progressivo invecchiamento delle popolazioni, che si traduce in un aumento della domanda e dei costi assistenziali, soprattutto in funzione della crescente prevalenza di malattie cronico-degenerative
- 2) il costo crescente delle innovazioni, in particolare quelle farmacologiche e delle procedure diagnostico-terapeutiche a tecnologia avanzata
- 3) il costante aumento della domanda di servizi e prestazioni da parte dei cittadini e dei pazienti, sempre più determinati nell'affermare, talora in modo incongruo e non senza ricadute sulla "medicina difensiva", il loro diritto alla salute.

In Italia, a questo scenario di ordine epidemiologico, economico e socio-sanitario, si aggiungono varie criticità legate allo stesso contesto politico-amministrativo (*collaborazione Governo-Regioni; Piani di Rientro...*), sanitario-organizzativo (*riordino ospedaliero; riforma delle Cure Primarie...*) e d'indirizzo politico (*progressivo de-finanziamento pubblico; mancata regolamentazione della Sanità Integrativa...*), il tutto sullo sfondo di una disgregazione programmatica tra i diversi Sistemi Sanitari Regionali; e senza trascurare sprechi e inefficienze del sistema.

Ma non è ovviamente questo il tema del documento.

4.1. La Spesa Sanitaria

La spesa sanitaria si compone di due macro-categorie: **spesa pubblica** e **spesa privata** che include la "**spesa intermediata**" (fondi sanitari integrativi (FSI) e polizze assicurative) e la "**spesa out-of-pocket**", direttamente sostenuta dai cittadini. In linea con queste categorie di spesa il DL 502/92 aveva già individuato tre pilastri per sostenere la sanità nel nostro Paese:

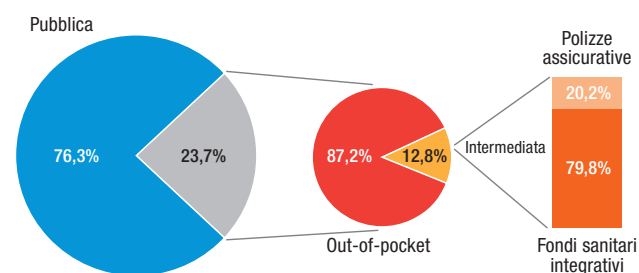
1. Il SSN, basato sui principi di universalità, equità e solidarietà
2. La sanità collettiva integrativa
3. La sanità individuale, attraverso polizze assicurative

Questo modello era basato su tre assunzioni fondamentali: 1) finanziamento pubblico garantisce i livelli essenziali di assistenza; 2) la sanità collettiva integrativa copre solo prestazioni non essenziali; 3) ogni cittadino è libero di stipulare polizze assicurative individuali, a fronte di agevolazioni di ordine fiscale.

In realtà, l'analisi della composizione della spesa sanitaria di questi ultimi anni ha messo fortemente in discussione il modello a tre pilastri, così come emerge chiaramente dalla composizione percentuale della spesa sanitaria del 2015, che ammonta a **€147,295 miliardi** (Fig. 7).

Infatti, il Rapporto sul coordinamento della Finanza Pubblica della Corte dei Conti* certifica € 112,408 miliardi di spesa pubblica e € 34,887 miliardi di spesa privata, di cui € 4,476 miliardi intermediata (€ 3,574 miliardi da FSI e € 0,902 miliardi da polizze assicurative) e € 30,411 miliardi di spesa out-of-pocket.

In altri termini, **il 23,7% della spesa sanitaria è privata** e di questa oltre l'87% è **out-of-pocket**, pari al **20,64% della spesa sanitaria totale**, che finisce per rappresentare di fatto un "**quarto pilastro**" che in termini finanziari è secondo solo alla spesa pubblica (figura 7).



Tratto da: GIMBE, 2° Rapporto sulla Sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale, 2017 (http://www.rapportogimbe.it/2_Rapporto_GIMBE_Sostenibilita_SSN.pdf)

Fig. 7. Ripartizione percentuale della spesa sanitaria in Italia - 2015

4.2. La Spesa Farmaceutica

Secondo il **Rapporto OsMed 2016 AIFA** (http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapporto_OsMed_2016_AIFA.pdf), nel 2016 la **spesa farmaceutica nazionale totale** è stata pari a circa **29,4**

* Corte dei Conti. Rapporto 2017 sul coordinamento della finanza pubblica. Roma, 5 aprile 2017. Disponibile a: www.corteconti.it/export/sites/portalecdc/_documenti/controllo/sezioni_riunite/sezioni_riunite_in_sede_di_controllo/2017/volume_rapporto_coordinamento_fp_2017_2.pdf.

miliardi di euro (Tab. 2), di cui il 77,4% è stato rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN), mentre la **spesa farmaceutica territoriale pubblica** è stata pari a **13,874 miliardi di euro**. In

	Spesa (milioni di euro)	%	Δ % 16/15
Spesa convenzionata lorda	10.652	36,2	-1,9%
Distr. Diretta e per conto di fascia A	5.605	19,1	13,9%
Classe A privato	1.309	4,5	-11,9%
Classe C con ricetta	3.014	10,3	0,6%
Automedicazione (farmacie pubbliche e private)	2.322	7,9	-2,3%
ASL, Aziende Ospedaliere, RIA e penitenziari*	6.487	22,1	3,3%
Totale	29.390	100,0	1,6%

* al netto della spesa per i farmaci erogati in distribuzione diretta e per conto di fascia A

Tab. 2. Composizione della spesa farmaceutica 2016

prevalenza i medicinali a carico del SSN sono stati dispensati ai cittadini attraverso il canale delle farmacie territoriali pubbliche e private (36,2%) (Tab. 3).

L'ammontare complessivo della **compartecipazione a carico del cittadino sui medicinali di Classe A** è stata di circa **1,540 miliardi di euro**, di cui il 33,6% di ticket (518 milioni di euro) e il 66,4% (circa 1,1 miliardi di euro) di quota eccedente il prezzo di riferimento per i medicinali a brevetto scaduto a carico del cittadino.

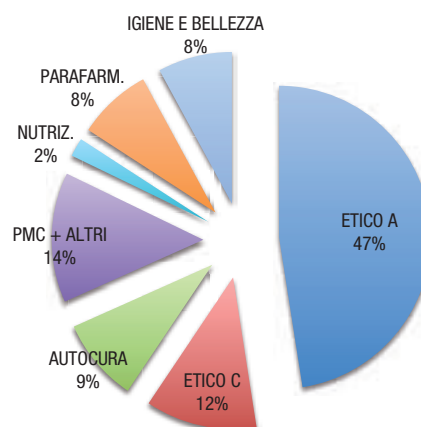
Secondo quanto riportato nel rapporto pubblicato nell'aprile 2017 dalla Federfarma **"La spesa farmaceutica nel 2016"** (www.federfarma.it/Documenti/spesa/2016/Spesa2016) nel 2016 la **spesa farmaceutica totale** è stata pari a circa **25,167 miliardi di euro**, di cui il 47% (farmaci etici di Classe A) a carico del SSN (circa 11,828 miliardi di euro), il 53% (circa 13,338 miliardi di euro),

ripartito nei vari segmenti di mercato, direttamente a carico del cittadino (Fig. 8).

L'organizzazione dell'assistenza farmaceutica in Italia si caratterizza per la dispensazione e l'utilizzazione di medicinali in ambito sia territoriale che ospedaliero.

In ambito territoriale, il consumo di medicinali si realizza **a)** a seguito della prescrizione da parte di medici di medicina generale e di pediatri di libera scelta; **b)** a fronte della prescrizione o piani terapeutici da parte di medici specialisti che operano all'interno di strutture sanitarie pubbliche.

Segmentazione del mercato in farmacia
(25,167 miliardi di euro)



Fonte dati QuintilesIMS Pharmatrend, MAT Dec 2016 / La spesa Farmaceutica nel 2016 – Federfarma, aprile 2017

Fig. 8. Segmentazione del mercato farmaceutico italiano - Anno 2016

Mentre nel primo caso la ricetta medica comporta la dispensazione del medicinale prescritto agli assistiti attraverso le farmacie convenzionate, pubbliche e private, diffuse sul territorio (regime di dispensazione convenzionale), nel secondo caso la dispensazione del medicinale – assunto dall'assistito presso il proprio do-

	2012 (milioni)	2013 (milioni)	2014 (milioni)	2015 (milioni)	2016 (milioni)	Δ % 13/12	Δ % 14/13	Δ % 15/14	Δ % 16/15
1 Spesa convenzionata netta	8.986	8.863	8.598	8.477	8.268	-1,4	-3,0	-1,4	-2,5
2 Distribuzione diretta e per conto di fascia A	2.837	3.003	3.250	4.921	5.605	5,9	8,2	51,4	13,9
1+2 Totale spesa pubblica	11.823	11.866	11.848	13.398	13.874	0,4	-0,2	13,1	3,5
3 Compartecipazione del cittadino	1.406	1.436	1.500	1.521	1.540	2,1	4,5	1,4	1,2
4 Acquisto privato di fascia A*	1.027	1.468	1.442	1.487	1.309	43,0	-1,8	3,1	-11,9
5 Classe C con ricetta	3.000	2.985	2.937	2.997	3.014	-0,5	-1,6	2,1	0,6
6 Automedicazione (SOP e OTC)	2.125	2.278	2.269	2.375	2.322	7,2	-0,4	4,7	-2,3
3+4+5+6 Totale spesa privata	7.558	8.168	8.148	8.380	8.185	8,1	-0,2	2,9	-2,3
Totale spesa farmaceutica	19.381	20.035	19.996	21.778	22.058	3,4	-0,2	8,9	1,3
Quota a carico SSN (%)	61,0	59,2	59,3	61,5	62,9				

Tab. 3. Spesa per l'assistenza farmaceutica territoriale pubblica e privata: confronto 2012-2016

micilio - viene effettuata o direttamente dalle strutture sanitarie (**distribuzione diretta**) o, in alternativa, per effetto di accordi specifici sottoscritti a livello regionale e aziendale, per il tramite delle farmacie convenzionate (**distribuzione per conto**), secondo quanto sancito dall'articolo 8 della Legge 405/2001.

L'assistenza farmaceutica ospedaliera si riferisce elettivamente alla prescrizione, dispensazione e somministrazione di medicinali all'interno di strutture sanitarie del Servizio Sanitario Nazionale. Tuttavia, ai fini del monitoraggio della spesa farmaceutica ospedaliera ai sensi della L.135/2012,1 il consumo di medicinali in ambito ospedaliero include anche quello dei medicinali di fascia H e C dispensati all'assistito in distribuzione diretta e per conto.

4.3. Spesa e Consumo dei Farmaci a Brevetto scaduto e dei Farmaci Equivalenti

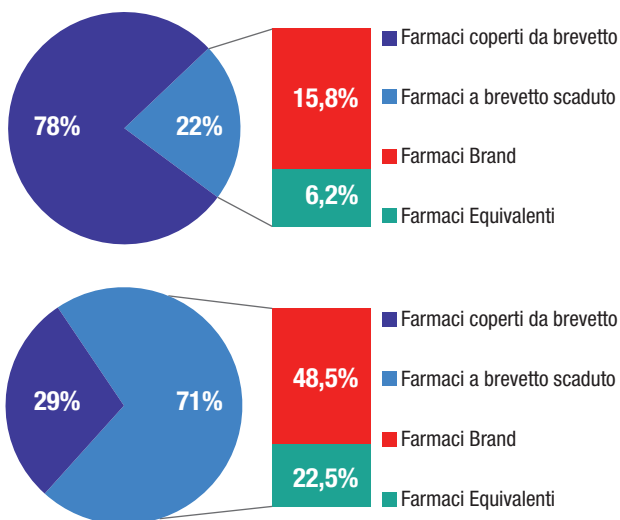
Fatte queste premesse di ordine generale, entriamo nel merito del documento chiarendo alcuni aspetti economici che riguardano i farmaci brand a brevetto scaduto ed i rispettivi farmaci equivalenti.

Il Rapporto Nazionale OsMed 2016, documento riepilogativo sull'uso dei farmaci in Italia pubblicato dall'AIFA (http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapporto_OsMed_2016_AIFA.pdf), riporta che i farmaci a brevetto scaduto rappresentano:

- il **22% della spesa** per i farmaci a carico del SSN: 15,8% di farmaci brand + 6,2 di farmaci equivalenti
- il **71% del consumo** per i farmaci a carico del SSN: 48,5% di farmaci brand + 22,5% di farmaci equivalenti

(Fig. 9)

SPESA DEI FARMACI A CARICO DEL SSN



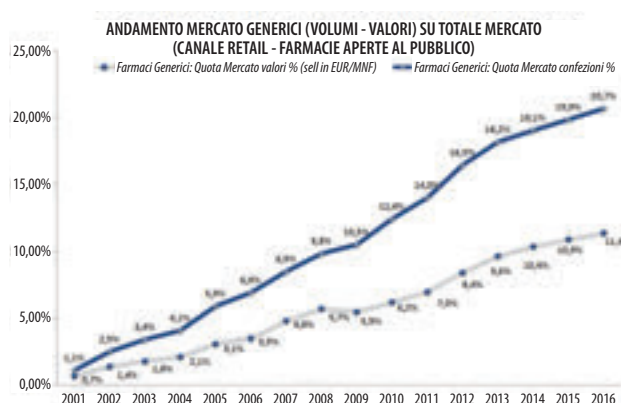
Fonte: L'uso dei Farmaci in Italia – Rapporto OsMed 2016 (http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapporto_OsMed_2016_AIFA.pdf)

Fig. 9. Spesa dei farmaci a carico del SSN per copertura brevettuale – Anno 2016

Scorpendo la spesa ed il consumo di farmaci erogati in regime di convenzione dalle farmacie territoriali, questi dati sono ancora più evidenti (Fig. 10-11):

- il **56,1% della spesa farmaceutica territoriale** è rappresentata dai farmaci a brevetto scaduto
- il **77,4% del consumo farmaceutica territoriale** è rappresentata dai farmaci a brevetto scaduto.
- il **97,9% della spesa delle strutture sanitarie pubbliche** è dovuta all'acquisto di farmaci coperti da brevetto
- il **27,9% del consumo delle strutture sanitarie pubbliche** è rappresentato da farmaci a brevetto scaduto.

Questi dati confermano, soprattutto nell'ambito dell'assistenza convenzionata, il trend in aumento percentuale di spesa e consumi dei farmaci a brevetto scaduto, e nell'ambito degli stessi si conferma il trend in aumento nel consumo dei farmaci equivalenti, anche se con un rapporto percentuale ancora a favore dei rispettivi farmaci di marca (Fig. 12).



Tratto da: Mercato Italiano dei farmaci generici-equivalenti. Dati anno 2016 – ASSOGENERICI (<http://www.assogenerici.it/it/visualizza/mercato-italiano-dei-farmaci-generici-equivalenti---dati-anno-2016-58f9d8012fe18.htm>)

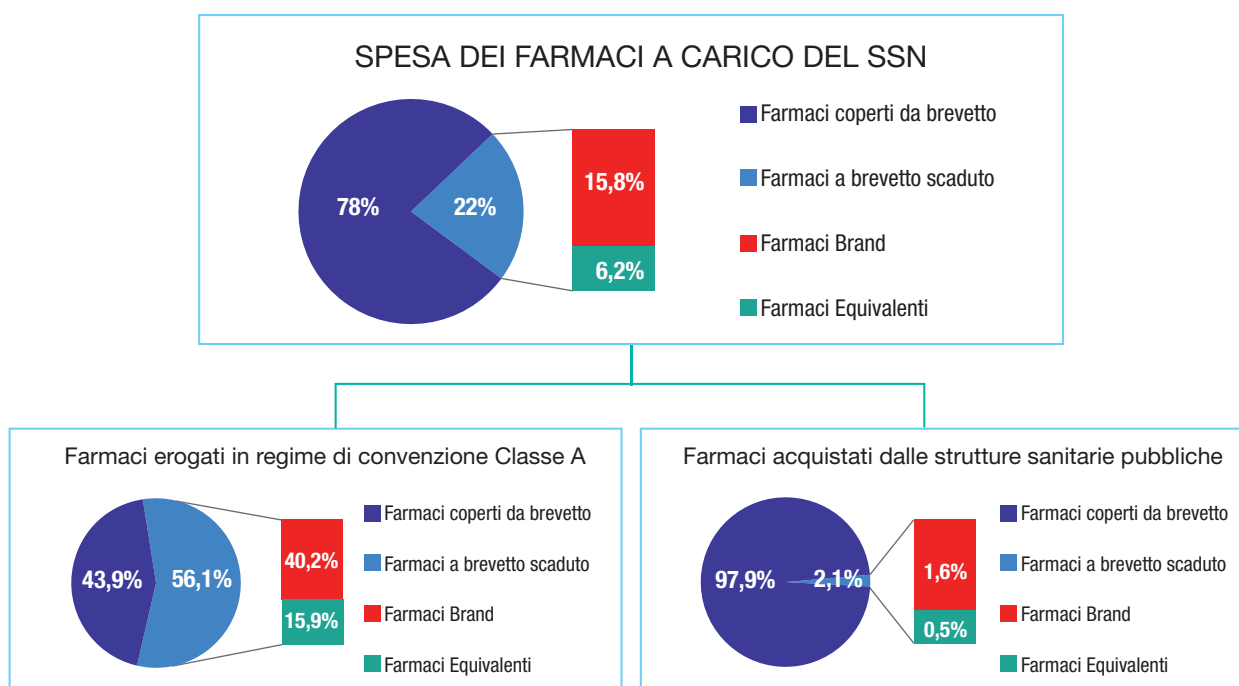
Fig. 12. Mercato totale dei farmaci equivalenti periodo 2001- 2016

La spesa farmaceutica convenzionata netta a carico del SSN (Classe A) nel periodo Gennaio-Dicembre 2016, ha fatto registrare una flessione rispetto allo stesso periodo del 2015 pari a - 3%, attestandosi su 8,2 miliardi di euro (Tab. 4).

MERCATO	SPESA NETTA GEN-DIC 2016	VARIAZIONE VS ANNO PRECEDENTE GEN-DIC 2015
TOTALE MERCATO SSN	8.281.716.687	-3,0%
BREVETTO SCADUTO (PRODOTTI A REFERENCE PRICE REGIONALE)	4.173.154.473	-0,8%
GENERICO (EQUIVALENTI)	1.560.868.511	2,2%
BRANDED	2.612.285.962	-2,5%
NON SCADUTO (PRODOTTI SENZA REFERENCE PRICE REGIONALE)	4.108.562.214	-5,2%

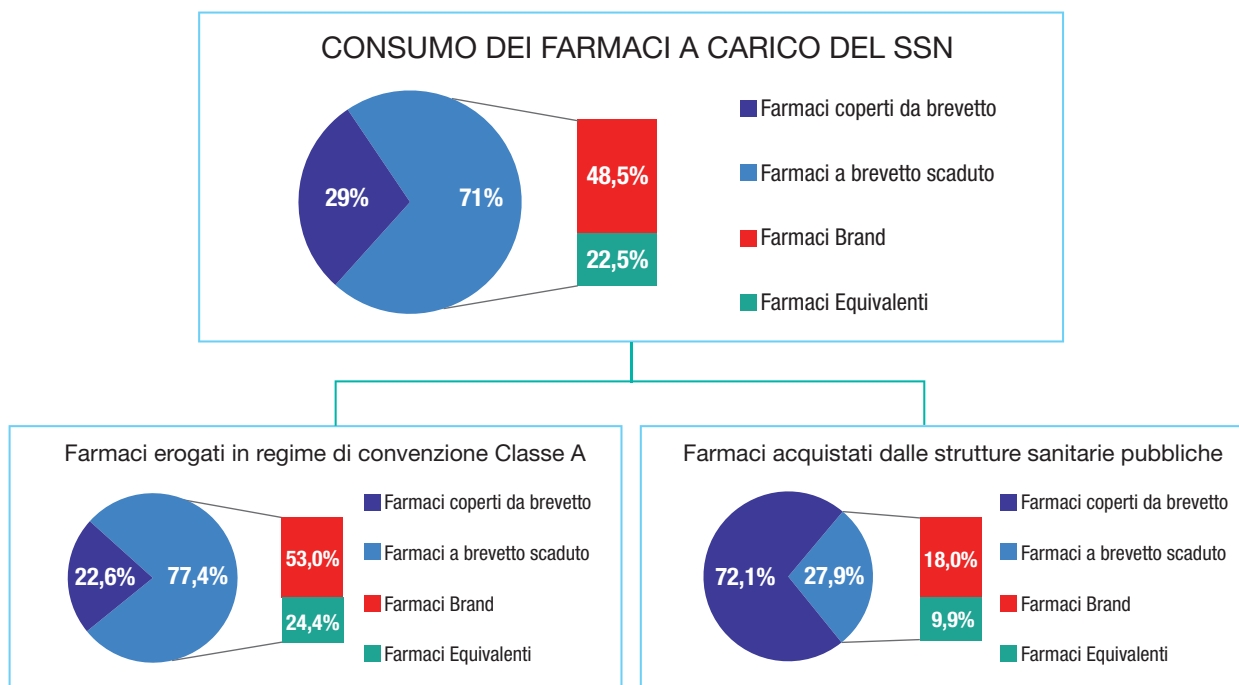
Tratto da: Mercato Italiano dei farmaci generici-equivalenti. Dati anno 2016 – ASSOGENERICI (<http://www.assogenerici.it/it/visualizza/mercato-italiano-dei-farmaci-generici-equivalenti---dati-anno-2016-58f9d8012fe18.htm>)

Tab. 4. Spesa farmaceutica convenzionata periodo gennaio-dicembre 2016



Fonte: L'uso dei Farmaci in Italia – Rapporto OsMed 2016 (http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapporto_OsMed_2016_AIFA.pdf)

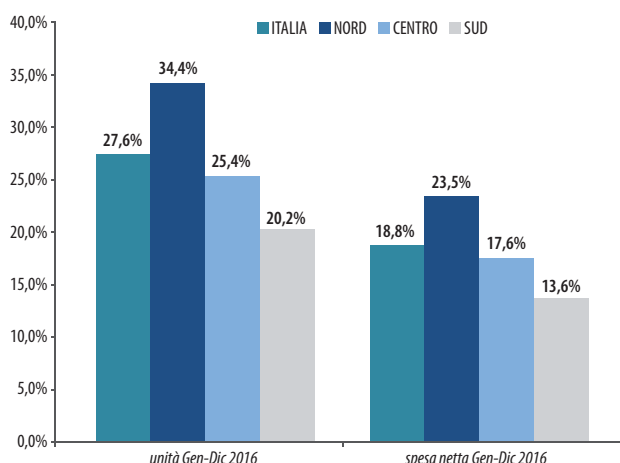
Fig. 10. Spesa dei farmaci a carico del SSN (Territorio / Ospedale) - 2016



Fonte: L'uso dei Farmaci in Italia – Rapporto OsMed 2016 (http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapporto_OsMed_2016_AIFA.pdf)

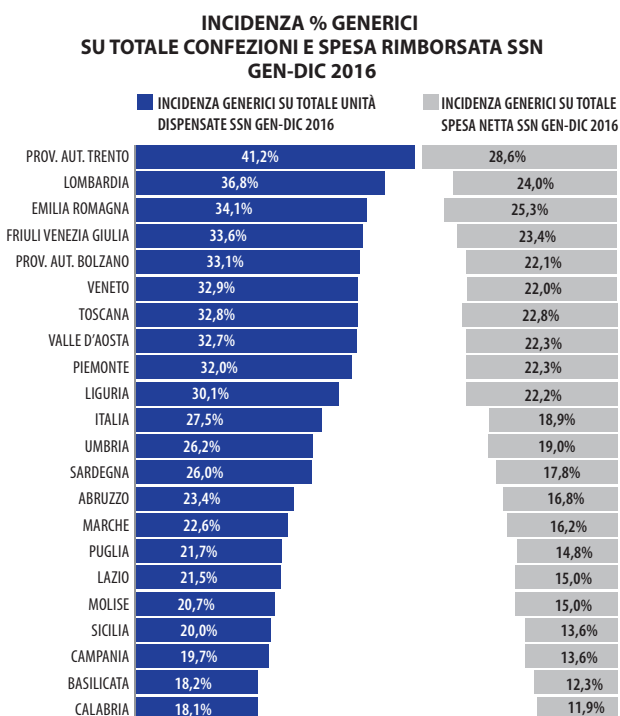
Fig. 11. Consumo dei farmaci a carico del SSN (Territorio / Ospedale) – 2016

Ma, come già negli anni precedenti, il consumo di farmaci equivalenti è risultato altamente diversificato in rapporto alle diverse aree geografiche, registrando valori decisamente più elevati nelle Regioni del Nord (Fig. 13-14); inoltre, come già detto, il 66% circa della **compartecipazione a carico del cittadino sui medicinali di Classe A** riguarda la quota eccedente il prezzo di riferimento per i medicinali a brevetto scaduto (Tab. 5).



Tratto da: Mercato Italiano dei farmaci generici-equivalenti. Dati anno 2016 – ASSOGENERICI (<http://www.assogenerici.it/it/visualizza/mercato-italiano-dei-farmaci-generici-equivalenti---dati-anno-2016-58f9d8012fe18.htm>)

Fig. 13. Consumo farmaci equivalenti per aree geografiche



Tratto da: Mercato Italiano dei farmaci generici-equivalenti. Dati anno 2016 – ASSOGENERICI (<http://www.assogenerici.it/it/visualizza/mercato-italiano-dei-farmaci-generici-equivalenti---dati-anno-2016-58f9d8012fe18.htm>)

Fig. 14. Differenze regionali di spesa e consumo dei farmaci equivalenti

5. La Responsabilità Professionale dell'Atto Prescrittivo

Ricollegandoci a quanto considerato sulla sostituibilità dei medicinali in farmacia e sul fenomeno del biocreep, prendiamo come esempio di riferimento le 10 molecole più vendute nel mercato italiano (Fig.15).

Se analizziamo le confezioni in commercio di Lansoprazolo, la molecola "genericata" più venduta, verifichiamo che esistono tra farmaci originator, co-marketing e farmaci equivalenti, ben **39 aziende titolari di AIC** che commercializzano il farmaco sotto vario nome e varie forge (Tab. 6).

Analoga situazione ritroviamo per gran parte dei farmaci in commercio a brevetto scaduto: Pantoprazolo: 47 Aziende; Amlodipina: 45 Aziende; e così via...

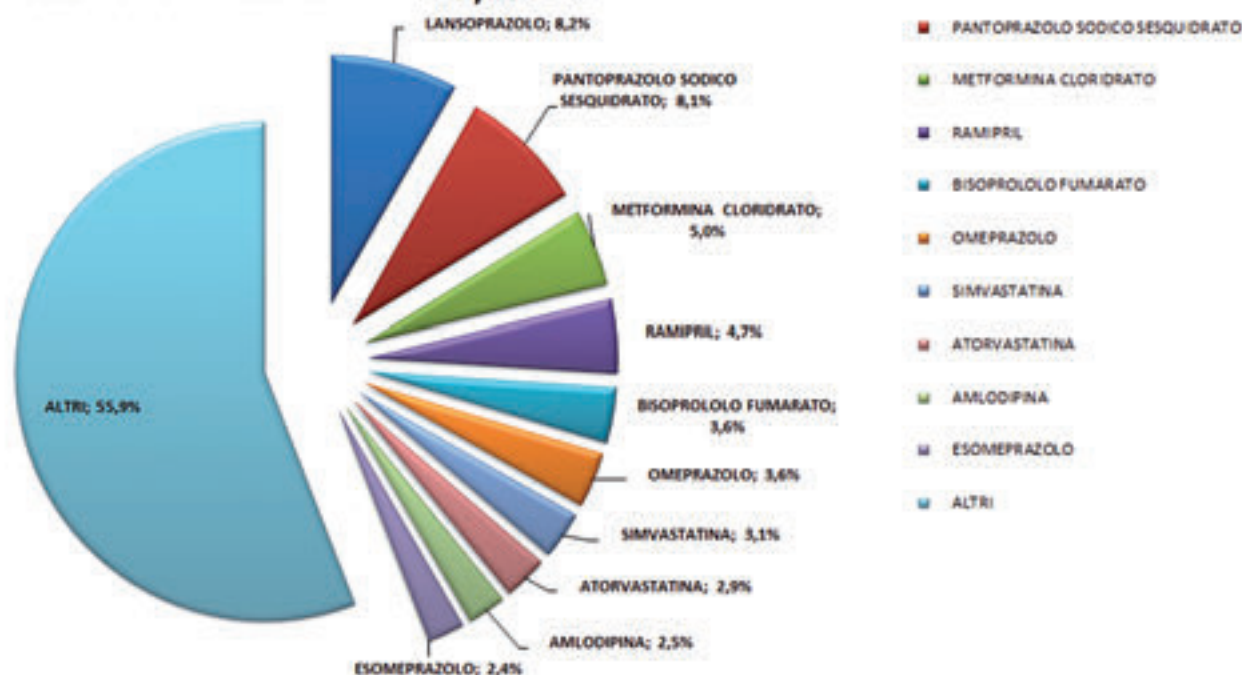
Altra considerazione riguarda le **indicazioni terapeutiche** riportate sulla scheda tecnica del farmaco equivalente, che sono spesso sottodimensionate rispetto a quelle del farmaco originatore branded, con il rischio di utilizzo "off-label" dello stesso.

REGIONE	QUOTA PREZZO DI RIFERIMENTO GEN-DIC 2016
ABRUZZO	26.874.058
BASILICATA	11.240.426
CALABRIA	39.580.273
CAMPANIA	121.418.662
EMILIA ROMAGNA	64.764.914
FRIULI VENEZIA GIULIA	20.051.167
LAZIO	135.681.733
LIGURIA	26.849.100
LOMBARDIA	146.400.694
MARCHE	31.402.793
MOLISE	6.225.994
PIEMONTE	73.582.229
PROV. AUT. BOLZANO	5.758.905
PROV. AUT. TRENTO	6.497.028
PUGLIA	87.676.823
SARDEGNA	30.687.180
SICILIA	108.472.321
TOSCANA	57.365.137
UMBRIA	17.348.358
VALLE D'AOSTA	1.825.789
VENETO	70.314.302
ITALIA	1.090.017.888

Fonte: ELABORAZIONE CENTRO STUDI ASSOGENERICI su dati QuintilesIMS

Tab. 5. Spesa per regione sostenuta dai cittadini nel 2016 per coprire la differenza fra prezzo di riferimento rimborsato dal SSN e costo del medicinale di marca

PRIME 10 MOLECOLE GENERICHE A VOLUMI SELL OUT UN - CLASSE A - MAT 12/2016



Tratto da: Mercato Italiano dei farmaci generici-equivalenti. Dati anno 2016 – ASSOGENERICI

(<http://www.assogenerici.it/it/visualizza/mercato-italiano-dei-farmaci-generici-equivalenti---dati-anno-2016-58f9d8012fe18.htm>)

Fig. 15. Prime 10 molecole per consumo e spesa farmaci equivalenti Classe A rimborsato dal SSN - anno 2016

Ad esempio, in molte confezioni equivalenti di *Ramipril*, a parte l'indicazione per il trattamento dell'ipertensione Arteriosa, è spesso mancante l'indicazione per la prevenzione cardiovascolare (prevenzione secondaria dopo infarto miocardico acuto), il danno renale (nefropatia diabetica), lo scompenso cardiaco cronico.

Fatte queste dovute osservazioni, è lecito chiedersi: chi è responsabile dell'atto prescrittivo e di quanto ne consegue?

Il tema in argomento si inserisce nel più ampio capitolo della responsabilità professionale medica, sia in sede civile che penale.

Le norme in merito, dal DL n.1 del 24 gennaio 2012 alla recente Legge n.24 dell'8 marzo 2017 *"Disposizioni in materia di sicurezza delle cure e della persona assistita, nonché in materia di responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie"*, parlano chiaro: la responsabilità, anche di eventuali eventi avversi, rimane sino a prova contraria sempre ed esclusivamente a carico del prescrittore, considerando che nell'esercizio della professione medica *"non mettere in atto tutto quanto nelle proprie possibilità per evitare un evento avverso, equivale a cagionarlo"*.

Al medico, in effetti, potrebbe essere rimproverato di non avere tenuto in debito conto le particolari esigenze terapeutiche del suo paziente, avendo proceduto alla prescrizione di uno specifico farmaco senza apporre nella ricetta la clausola di "non-sostituibilità" del farmaco stesso, e ciò pur essendo o dovendo essere consapevole che:

a) la mancanza di tale annotazione determinava la possibilità della sostituzione, del prodotto prescritto, con un qualsiasi al-

tro farmaco generico equivalente da parte del farmacista;

- b) l'equivalente dato in sostituzione avrebbe potuto "legittimamente" contenere una quantità di principio attivo significativamente (fino al 20%) inferiore a quello proprio del farmaco originale da lui indicato in ricetta;
- c) la deficiarietà (sia pure sino ad una tale misura percentuale) del principio attivo presente nel generico avrebbe potuto avere implicazioni svantaggiose o lesive per la salute del suo paziente (poi effettivamente concretizzatesi), e ciò a causa della gravità della patologia da cui questi era affetto e delle sue precarie condizioni complessive di salute.

Ciò considerando che:

- non vi è nessuna garanzia che farmaci equivalenti di uno stesso originator siano tra loro equivalenti (alterazioni dello steady state, eventi avversi, diverso target terapeutico...);
- una sostituzione selvaggia del farmaco può determinare l'incapacità del paziente, specie se anziano e/o a bassa scolarità, di destreggiarsi tra nomi commerciali diversi, forge diverse, talora indicazioni terapeutiche diverse.

Naturalmente, il riconoscimento della responsabilità del sanitario dovrebbe pur sempre transitare attraverso la dimostrazione processuale certa del fatto che, qualora il malato fosse stato curato con il farmaco originariamente prescritto dal medico, il pregiudizio alla salute (occorso) non si sarebbe verificato.

La prescrizione farmaceutica più che mai conferma il suo valore di atto medico che impegna il sanitario dal punto di vista giuridico, etico, deontologico e morale e per il quale **lo stesso sanitario**

NOME COMMERCIALE	AZIENDE BRAND
LANSOX	Takeda Italia Spa
LIMPIDEX	Sigmatau Spa
LOMEVEL	Neopharmed Gentili Srl
ZOTON	Pfizer Italia Srl

NOME COMMERCIALE	AZIENDE FARMACI EQUIVALENTI
ERMES	Farto Srl
EUGASTRAN	Piam Farmaceutici Spa
FRILANS	C.t. Lab. Farmaceutici Srl
KROVANE	Italchimici Spa
LANSODOR	S.f. Group Srl
LANSOPRAZOLO ABC	Abc Farmaceutici Spa
LANSOPRAZOLO ALMUS	Almus srl
LANSOPRAZOLO ALT	Laboratori Alter Srl
LANSOPRAZOLO ARI	Airsto Pharma GmbH
LANSOPRAZOLO AUR	Aurobindo Pharma Italia Srl
LANSOPRAZOLO DOC	Doc Generici Srl
LANSOPRAZOLO EG	Eg Spa
LANSOPRAZOLO FG	Fg Srl
LANSOPRAZOLO GERMED	Germes Pharma Srl
LANSOPRAZOLO HE	Sandoz Spa
LANSOPRAZOLO KRKA	KrKa Farmaceutici Milano Srl
LANSOPRAZOLO MY	Mylan Spa
LANSOPRAZOLO PEN	Pensa Pharma Spa
LANSOPRAZOLO RANB	Ranbaxy Italia Spa
LANSOPRAZOLO SAN	Sandoz Spa
LANSOPRAZOLO TEC	Tecnigen Srl
LANSOPRAZOLO TEVA	Teva Italia Srl
LANSOPRAZOLO UNION	Union Health Srl
LANSOPRAZOLO ZENT	Zentiva Italia Srl
LANSOX	Gekofar Srl
LANSOX	Gmm Farma Srl
LANSOX	Farmaroc Srl
LANSOX	Farmavox
LANSOX	Programmi Sanit. Integrati Srl
LANSOX	Pricetap Spa
LANSOX	Farma 1000 Srl
LANSOX	Medifarm Srl
LEVOGENIX	Genetic Spa
PEPTIREX	I.b.n. Savio Srl
PERGASTID	Agips Farmaceutici Srl

Tab. 6. Elenco Aziende Titolari di AIC per il Lansoprazolo

dovrebbe essere tenuto a indicare nella ricetta del Servizio Sanitario Nazionale la denominazione di uno specifico medicinale a base del principio attivo necessario, apponendo la clausola di “non sostituibilità” (di cui all’articolo 11, comma 12, del decreto legge 24 gennaio 2012, n. 1, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 marzo 2012, n. 27) al fine di un corretto monitoraggio clinico-terapeutico del paziente. E il farmacista dovrebbe attenersi a quanto previsto dal menzionato articolo 11, comma 12, con la consapevolezza che il cambio di farmaco non è esente da possibili conseguenze cliniche.

5.1. Considerazioni generali

L'utilizzo dei farmaci a brevetto scaduto e dei rispettivi farmaci generici rappresenta una enorme opportunità per il SSN in quanto consente di recuperare risorse economiche provenienti dalla spesa farmaceutica corrente, (peraltro ricorrendo a medicinali con alle spalle almeno 10 anni di consolidata efficacia e sicurezza), e reinvestirle in innovazione e servizi essenziali dall'elevato *value*. L'AIFA, sulla base di una ricognizione dei prezzi vigenti nei paesi dell'Unione Europea, fissa il prezzo massimo di rimborso per singola confezione di farmaco equivalente. Qualora farmaci analoghi (brand o equivalenti) presentano un prezzo di vendita al pubblico più alto di quello di rimborso stabilito dall'AIFA, la dispensazione dello stesso è possibile previa corresponsione da parte dell'assistito della differenza tra il prezzo di vendita e quello di rimborso (D.L. n.78 del 31.05.2010 convertito in Legge n.122 del 30.07.2010).

Quindi in Italia la differenza tra utilizzo del farmaco brand “a brevetto scaduto” ed il rispettivo farmaco equivalente sta nel fatto che la eventuale differenza di costo tra “rimborso stabilito dal SSN” ed il prezzo al pubblico è, in ogni caso, a carico del paziente. In altri termini, per la spesa pubblica non cambia nulla; aumenta invece la compartecipazione del cittadino all'acquisto del farmaco. Stabilito questo principio ed al fine di consentire al medico di adottare scelte e comportamenti che tutelino la salute del paziente, nel documento abbiamo analizzato alcune delle criticità che riguardano l'intero sistema dei farmaci equivalenti ed il loro utilizzo, che si riflettono prevalentemente sulla pratica della sostituibilità in farmacia.

Nel valutare questi aspetti, volendo affrontare per primo lo **shift brand/generico**, dobbiamo in questo caso tener conto di alcuni aspetti:

A. Scelta del paziente e continuità terapeutica

Il ricorso all'utilizzo di un “farmaco originator” è spesso una scelta orientata dallo stesso paziente, pur informato della validità del farmaco equivalente, specie quando è in terapia cronica da lungo tempo con buoni risultati in termini di efficacia clinica e tollerabilità.

In considerazione di ciò, l'applicazione di misure coercitive mirate a sopprimere questa libertà di scelta, oltre ad essere sostanzialmente inutile in termini di ricaduta sulla spesa pubblica, rischia di minare i diritti del cittadino, oltre a reprimere ingiustificatamente la libertà professionale del medico prescrittore.

In conclusione, lì dove non comporti un aggravio della spesa pubblica, **l'utilizzo dei farmaci equivalenti non può e non deve essere imposto “a norma di legge” ma deve essere una scelta consapevole condivisa tra medico e paziente.**

B. Spesa farmaceutica “out of pocket”

Nel 2016, in linea con il trend degli anni precedenti, la spesa “out of pocket” dei cittadini italiani in farmacia ammonta a circa **13,338 miliardi di euro**, prevalentemente in farmaci etici di Classe C (1,60 miliardi di euro), Parafarmaci (1,06 miliardi di euro), Autocura (1,20 miliardi di euro), Presidi medi-

co-chirurgici vari (1,87 miliardi di euro), Igiene e bellezza (1,06 miliardi di euro) e integratori nutrizionali. A queste cifre va aggiunto l'ammontare complessivo della **compartecipazione a carico del cittadino sui medicinali di Classe A**, di circa **1,540 miliardi di euro**, di cui il 33,6% di ticket (518 milioni di euro) e il 66,4% (circa 1,1 miliardi di euro) di quota eccedente il prezzo di riferimento per i medicinali a brevetto scaduto a carico del cittadino.

In conclusione, **il cittadino**, già oberato di costi da sostenere in farmacia per le cure "non in convenzione", **trae indubbio vantaggio economico nel ricorrere a terapie con farmaci equivalenti, e concettualmente senza perdere nulla in termini di efficacia clinica e sicurezza, purché sia garantita la continuità terapeutica a target raggiunto**. Tuttavia il ricorso ad un farmaco brand "a brevetto scaduto", condiviso dal paziente, è un'opzione talvolta necessaria in termini di efficacia e continuità terapeutica.

Alla luce di quanto illustrato nel documento, il nodo cruciale nell'utilizzo dei farmaci equivalenti sta nel **garantire al paziente una necessaria continuità terapeutica e sottrarlo a logiche distorte di mercato**.

Ciò in considerazione da un lato della galassia di aziende che affolla il mercato farmaceutico italiano, che "producono" e commercializzano gli stessi medicinali equivalenti ma con modalità e forge differenti; dall'altro della facoltà che il farmacista ha nell'esercizio della sua professione, a norma di legge, di cambiare il prodotto prescritto sulla base del "minor prezzo" e/o della disponibilità al banco, purché il medico non abbia indicato la "non sostituibilità".

In questo scenario, **tutelare il paziente dal rischio di continuo shift terapeutico brand/equivalente ed equivalente/equivalente è un dovere etico e professionale** e lo si può fare con alcuni semplici accorgimenti nella normale prassi professionale, sintetizzate successivamente (vedi paragrafo 10).

5.2. Regole Di Buona Pratica Medica

La necessità di applicare in sicurezza i concetti di **bioequivalenza e intercambiabilità** tra medicinali equivalenti ha portato negli USA, sin dagli anni '80, alla pubblicazione da parte della FDA dell'**Orange Book**, dove i risultati delle **"Approved Drug Products with Therapeutic equivalence evaluations"** sono presentati in una forma di immediata e univoca interpretazione e facilmente consultabili dagli operatori sanitari, sia in formato cartaceo che digitale (<https://www.fda.gov/drugs/informationon-drugs/ucm129662.htm>).

In Italia, come già detto, esistono le "Liste di Trasparenza" (paragrafo 6.1) le quali non offrono un supporto scientifico paragonabile all'Orange Book in merito alla pratica della sostituibilità in farmacia, che viene quindi applicata senza le adeguate garanzie per il paziente e senza necessaria tutela medico-legale per il medico prescrittore, qualora egli non abbia indicato la "non sostituibilità" del farmaco prescritto.

Esiste tutt'oggi un'evidente asincronia culturale fra l'esigenza di "costruzione" di una qualità produttiva di eccellenza da un lato,

con un'industria farmaceutica chiamata ad allestire prodotti che garantiscano una performance riproducibile (lotti di farmaci fra loro bioequivalenti), e quella di una strutturazione non del tutto convincente del percorso di sostituibilità (liste di trasparenza) dall'altro.

Il rischio quindi è che venga meno il **principio fondamentale e universale della continuità terapeutica**, per la possibile **"non intercambiabilità"** di molti farmaci generici tra loro, legata al fenomeno del **"biocreep"** e alle possibili oscillazioni del farmaco in circolo e alterazioni dello **steady state** (paragrafo 6), ed il ruolo confondente del cambio di confezione, specie nei pazienti più anziani.

Per garantire adesione alla cura e soprattutto la convinzione che il medico non abbia nella prescrizione del farmaco nessun interesse diverso dal bene del paziente è importante:

- informare il paziente sull'esistenza di farmaci equivalenti;
- informare sull'eventuale possibilità di una differenza di prezzo tra medicinale brand e medicinale equivalente;
- se possibile (liste di trasparenza) quantificare l'eventuale differenza di prezzo (può capitare che il paziente sopravvaluti questo valore);
- specificare che in una terapia cronica è fortemente consigliato che i farmaci assunti (generici o branded) non vengano sostituiti con altri;
- spiegare che, alla luce delle scelte che si sono condivise, si apporrà (anche sulla prescrizione del farmaco generico) l'indicazione di "non sostituibilità";
- invitare il paziente a riferire effetti avversi all'assunzione di qualsiasi farmaco;
- compiere opera di farmacovigilanza segnalando gli eventi avversi.

Naturalmente questo sforzo comunicativo aggraverà il carico di lavoro, ma sarà utile nel rafforzare il rapporto di fiducia con il paziente, nel migliorare la continuità della terapia e nel consentire al medico di riappropriarsi di quella potestà di prescrizione che viene fortemente minacciata da pratiche di sostituzione non sempre giustificate e quasi mai ponderate nei suoi possibili effetti indesiderati. Per questi motivi e per tutto quanto esposto nel documento, si consigliano una serie di semplici regole di "buona pratica medica" di seguito riassunte.

Regole generali:

- Informare adeguatamente il paziente e condividere con lui ogni scelta, aumentandone la consapevolezza e l'aderenza alla terapia (**patient empowerment**), e sensibilizzandolo al rispetto delle indicazioni prescrittive ricevute (**patient engagement**).
- Indicare sempre l'Azienda titolare dell'AIC del medicinale equivalente, selezionandola sulla base degli standard di qualità che garantisce (sviluppo, ricerca, mutuo riconoscimento europeo...) e sulla base della propria esperienza clinica.
- Indicare possibilmente la non sostituibilità del farmaco prescritto, specialmente nelle terapie croniche, al fine di preservare la continuità terapeutica.

Quando preferire un farmaco brand (a brevetto scaduto)

- quando il paziente è già in trattamento ed è a target, specialmente nei pazienti a rischio moderato-alto (cardiopatía ischémica cronica, ictus, rischio trombo-embolico, arteriopatie obliteranti, diabetici...)
- quando l'indicazione terapeutica per la quale il farmaco viene utilizzato non è presente in scheda tecnica del farmaco equivalente (off label)
- terapie a basso indice terapeutico (antiaritmici, antidepressivi, antiepilettici, anticoagulanti, neurolettici...), specie se a terapia già in corso.

Quando preferire un farmaco equivalente

- pazienti drug-naïve (inizio nuova terapia), selezionando l'Azienda Titolare dell'AIC sulla base di standard di qualità riconosciuti
- quando il pz è già in trattamento con farmaco equivalente ed è a target, preoccupandosi che sia garantita la continuità terapeutica per evitare *"l'effetto biocreep"*, indicando la *"non sostituibilità"* della terapia in corso (stesso medicinale equivalente nel tempo).

BIBLIOGRAFIA

1. Medicinali Equivalenti. Qualità, sicurezza ed efficacia. Agenzia Italiana del Farmaco – AIFA dicembre 2015; http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/medicinali_equivalenti-qualita_sicurezza_efficacia.pdf
2. EU Directive 2001/83/EC. 'Community code relating to medicinal products for human use'. http://europa.eu/legislation_summaries/internal_market/single_market_for_goods/pharmaceutical_and_cosmetic_products/l21230_en.htm (accessed 20 May 2013).
3. EMEA – European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use (CHMP). Guideline on the investigation of bioequivalence. Available: <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/qwp/140198enrev1fin.pdf>. Assessed 2011 Jul 25
4. Alameri M, Epstein M, Johnston A. Generic and therapeutic substitutions: are they always ethical in their own terms? *Pharm World Sci* 2010;32:691-5.
5. Alameri, M. N., Nayuni, N., Kumar, A., Perrett, D., Tucker, A. and Johnston, A. 2012. The differences between the branded and generic medicines using solid dosage forms: In-vitro dissolution testing. *Results in Pharma Sciences*, 2, 1-8.
6. Becker ML et al. Switching to different generic medicines: a checklist for safety issues. *Eur J Hosp Pharm* 2013;20(2):74-7.
7. Simoens S. Generic and therapeutic substitution: ethics meets health economics. *Int J Clin Pharm* 2011;33:469-70.
8. Desmarais JE, Beauclair L, Margoless HC. Switching from brandname to generic psychotropic medications: a literature review. *CNS Neurosci Ther* 2011;17:750-60
9. FDA Guidance for Industry – Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drugs Products – General Considerations. Available: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070124.pdf>. Assessed 2011 Jul.
10. Position Paper della Società Italiana di Farmacologia: Farmaci Equivalenti. Quaderni della SIF 2011; vol. 25:4-12
11. Scaglione F. Bioequivalenza ed equivalenza terapeutica. Bioequivalenza ed equivalenza terapeutica: un problema in psichiatria? by Pacini Editore 2013; 5-12
12. Van Der Meersch A, Dechartres A, Ravaud P. Quality of reporting of bioequivalence trials comparing generic to brand name drugs: a methodological systematic review. *PLoS One* 2011;6:e23611
13. L'uso dei Farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2016. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei medicinali – OsMED Luglio 2017; http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapporto_OsMed_2016_AIFA.pdf
14. Position Statement GIMBE: il sotto-utilizzo dei farmaci equivalenti in Italia. Evidenze 2016; Vol. 8, Issue 10:1-13



**LA "MEDICINA BASATA SULLE ESIGENZE"
PARADIGMA DELLA CRONICITÀ E CROCEVIA DELLA SOSTENIBILITÀ
DAL "PATIENT EMPOWERMENT" AL "PATIENT ENGAGEMENT"**

FORUM

Le nuove sfide della Medicina Generale: innovarsi per non estinguersi

BARI

22 - 24 marzo 2018

Centro Congressi Villa Romanazzi Carducci



SEGRETERIA ORGANIZZATIVA E PROVIDER

c.labmeeting
communication laboratory

Zona Commerciale Parchitello n. 10 - 70016 Noicattaro (BA)

Tel. 0805061372 Fax. 0805621010

info@clabmeeting.it - www.clabmeeting.it - Fb: @C.labmeeting



SOCIETÀ ITALIANA INTERDISCIPLINARE PER LE CURE PRIMARIE